

**Iva Vlak**

**Uspješnost bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 u  
snižanju razina glukoze u plazmi i glikiranog  
hemoglobina šest mjeseci nakon Dnevne bolnice**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom u Centru za primijenjenu farmaciju Sveučilišta u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić i u suradnji s mr.sc. Irenom Martinis iz Savjetovališta za prehranu iz KB Dubrava.

*Zahvaljujem mentori doc. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić što mi je omogućila izvedbu ovog diplomskog rada i time spojila moje dvije najveće ljubavi, ljubav prema farmaciji te ljubav prema nutricionizmu. Zahvaljujem joj na svim danim savjetima kojima je uvelike pomogla u izradi ovog rada, strpljenju i utrošenom vremenu, ali ponajprije na prenesenom entuzijazmu i motivaciji za budući rad. Hvala mr.sc. Ireni Martinis na nesebičnoj podršci i što me objeručke prihvatila u svoje prostore. Nadam se budućim suradnjama!*

*Veliko hvala mojim prijateljima koji su bili tu od prvog do zadnjeg dana, od prve suze do zadnjeg osmijeha i što su mi olakšali i sa mnom nosili sve moje brige i strepnje.*

*Mom Juri koji me svakodnevno trpi i voli, hvala na svemu, bez tebe bi sve bilo mnogo teže u životu.*

*Najveća hvala mojoj obitelji koja mi je omogućila sve u životu, a uz to su bili i najveća podrška onda kada sam ju najviše trebala, ali i najveći kritičari čiji su me savjeti uvijek motivirali i tjerovali dalje. Bez njih ništa ne bi bilo moguće i zato sve što postignem u životu, postići ću zahvaljujući njima.*

## Sadržaj

<b>1. Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Definicija šećerne bolesti tipa .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiologija šećerne bolesti tipa 2 .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3. Etiologija i patogeneza šećerne bolesti tipa 2 .....</b>	<b>5</b>
<b>1.4. Liječenje šećerne bolest tipa 2 .....</b>	<b>7</b>
1.4.1. Ciljevi terapije.....	7
1.4.2. Važnost edukacije pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2.....	7
1.4.3. Farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2 .....	9
<b>1.5. Kronične komplikacije .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Obrazloženje teme .....</b>	<b>16</b>
<b>3. Materijali i metode.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1. Dizajn studije.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2. Ispitanici .....</b>	<b>19</b>
<b>3.3. Opis i tijek istraživanja .....</b>	<b>20</b>
<b>3.4. Obrada podataka i statistička analiza .....</b>	<b>21</b>
<b>4. Rezultati.....</b>	<b>22</b>
<b>4.1. Karakteristike ispitanika .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2. Uspješnost bolesnika nakon 6 mjeseci .....</b>	<b>25</b>
4.2.1. GUP i HbA1c nakon 6 mjeseci.....	25
4.2.2. Rezultati sekundarnih ciljeva studije .....	26
<b>4.3. Utjecaj sociodemografskih i kliničkih čimbenika na smanjenje razine HbA1c....</b>	<b>28</b>
<b>5. Rasprava .....</b>	<b>30</b>
<b>5.1. Sociodemografski, biokemijski i klinički podaci.....</b>	<b>30</b>
<b>5.2. Učinak intervencije na razine HbA1c i GUP.....</b>	<b>31</b>
<b>5.3. Učinak edukacije na sekundarne ciljeve studije .....</b>	<b>34</b>
<b>5.4. Ostali parametri.....</b>	<b>37</b>
<b>5.5. Ograničenja studije.....</b>	<b>39</b>
<b>6. Zaključci .....</b>	<b>40</b>
<b>7. Literatura.....</b>	<b>41</b>
<b>8. Sažetak/Summary .....</b>	<b>45</b>

## **Temeljna dokumentacijska kartica/ Basic documentation card**

## Popis tablica

Tablica 1. Antropometrijska mjerenja ispitanika na početku studije

Tablica 2. Biokemijski parametri ispitanika na početku studije

Tablica 3. Razine GUP ispitanika na početku studije i nakon 6 mjeseci

Tablica 4. Razine GUP po intervalima na početku studije i nakon 6 mjeseci

Tablica 5. Razine HbA1c ispitanika na početku studije i nakon 6 mjeseci

Tablica 6. Udio ispitanika s niskim, srednjim i visokim vrijednostima HbA1c

Tablica 7. Promjena vrijednosti GUP i HbA1c tijekom 6 mjeseci

Tablica 8. Promjena vrijednosti sekundarnih ciljeva studije tijekom 6 mjeseci

Tablica 9. Smanjenje razine HbA1c ovisno o spolu

Tablica 10. Poveznica uspješnosti bolesnika i dobi, broju dijagnoza, broju lijekova i duljini trajanja bolesti

## Popis grafova

Graf 1. Zastupljenost lijekova u liječenju ŠBT2

Graf 2. Zastupljenost lijekova u liječenju komorbiditeta

## Objašnjenja kratica

GUP - Glukoza u plazmi

HbA1c - Hemoglobin A1c

HDL - Lipoproteini velike gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

ITM - Indeks tjelesne mase

LDL - Lipoproteini male gustoće (eng. *low-density lipoprotein*)

S.v.  $\pm$  SD - srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija

ŠB - Šećerna bolest

ŠBT1 - Šećerna bolest tipa 1

ŠBT2 - Šećerna bolest tipa 2

# 1. Uvod

## 1.1. Definicija šećerne bolesti tipa

Šećerna bolest (ŠB) kronični je metabolički poremećaj pri kojem tijelo nije sposobno proizvoditi dovoljno inzulina ili iskoristiti proizvedeni inzulin što rezultira povišenim vrijednostima glukoze u krvi. Inzulin, hormon gušterače, nužan je za prijenos glukoze u stanice kojima služi kao izvor energije. Ukoliko dođe do poremećaja homeostaze, glukoza ostaje u cirkulaciji gdje dugoročno može oštetiti različite organe, posebice oči, bubrege, živce, srce te krvne žile. Postoje tri glavna oblika šećerne bolesti- šećerna bolest tipa 1 (ŠBT1), šećerna bolest tipa 2 (ŠBT2) i šećerna bolest u trudnoći. ([www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org))

Šećerna bolest tipa 2 (diabetes mellitus typus 2) najčešći je oblik ŠB (American Diabetes Association, 2014) te ujedno jedan od najznačajnijih problema javnoga zdravstva s vrlo visokom prevalencijom i povećanjem broja bolesnika u razvijenim zemljama. Najčešće obuhvaća stariju populaciju, ali primjećen je i uzlazni trend oboljelih među djecom i mladima ([www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)). Kod ovih pacijenata, za razliku od pacijenata sa ŠBT1, ne dolazi do autoimunog uništenja beta-stanica gušterače već je karakteristična inzulinska rezistencija, a tijekom vremena dolazi i do relativnog nedostatka inzulina što na kraju rezultira povišenim vrijednostima glukoze u krvi odnosno hiperglikemijom (Hupfeld i sur., 2016).

Prema smjernicama iz 2006. godine Svjetske zdravstvene organizacije ŠB se dijagnosticira ukoliko je vrijednost glukoze u plazmi (GUP) natašte viša od 7 mmol/L i/ili vrijednost glukoze iznosi više ili jednako 11,1 mmol/L dva sata nakon 75 g oralno uzete otopine glukoze, a glikirani hemoglobin (HbA1c) je iznad 6.5 %. ([www.who.int](http://www.who.int))

Glavni su rizični čimbenici za razvoj bolesti prekomjerna tjelesna masa, tjelesna neaktivnost, nepravilna prehrana, genetska predispozicija, zabilježeni slučajevi u obitelji, pojava gestacijskog dijabetesa tijekom trudnoće i starija dob ([www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)). Bolest često dugi niz godina ne bude dijagnosticirana zbog hiperglikemije koja se postepeno razvija te simptomi na samom početku bolesti nisu dovoljno izraženi kako bi bili primijećeni (American Diabetes Association, 2014). Neki od glavnih simptoma su česta potreba za uriniranjem, prekomjerna žeđ, gubitak tjelesne mase i zamagljeni vid ([www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)).



Opće smjernice za liječenje ŠBT2 primarno uključuju pravilnu prehranu, tjelesnu aktivnost i smanjenje tjelesne mase. Ukoliko nefarmakološko liječenje ne poluči dovoljne rezultate, dostupni su brojni oralni hipoglikemici i ostali neinzulinski lijekovi, a inzulin se najčešće uvodi u terapiju tek ako se ne postignu zadovoljavajuće razine glukoze u krvi ostalim lijekovima. ([www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org))

## 1.2. Epidemiologija šećerne bolesti tipa 2

Prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije (eng. *International Diabetes Federation*) u svijetu je 2017. godine bilo 424.9 milijuna oboljelih od ŠB, a procjenjuje se da će ta brojka do 2045. godine narasti na 628.6 milijuna. Nadalje, čak 212.4 milijuna oboljelih nema postavljenu dijagnozu što ih stavlja u dodatni rizik od razvijanja brojnih komplikacija. Kina je zemlja s najvećim brojem oboljelih, njih 114.4 milijuna, a 4 milijuna ljudi izgubilo je život zbog ove bolesti. U razvijenim zemljama ŠBT2 iznosi približno 87 do 91 posto svih slučajeva šećerne bolesti. ([www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org))

Svjetska prevalencija od osamdesetih se godina prošlog stoljeća skoro udvostručila, s 4.7 % na 8.5 % ponajviše zbog porasta rizičnih čimbenika poput prekomjerne tjelesne mase ili pretilosti. ([www.who.int](http://www.who.int))

U Europi broj oboljelih, prema podacima iz 2017. godine, iznosi 58 milijuna od čega je otprilike dvije petine nedijagnosticiranih pacijenata. I dok se predviđa da se ukupan broj stanovnika Europe neće mnogo mijenjati tijekom sljedećih godina, povećat će se starost stanovništva stavljajući ih u dodatan rizik te se procjenjuje da će 2045. biti 66.7 milijun oboljelih. ([www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org))

Osim velikog broja žrtava, šećerna bolest predstavlja i veliki financijski trošak za zemlje i njihove proračune za zdravstvo. Većina zemalja troši između 5 i 20 posto davanja za zdravstvo samo na šećernu bolest ([www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)). Direktni godišnji medicinski troškovi iznose više od 827 milijuna dolara na svjetskoj razini, a prema jednoj studiji ukupni će gubitci u bruto domaćem proizvodu, uključujući direktne i indirektne troškove, iznositi 1.7 trilijuna američkih dolara u razdoblju od 2011. do 2030. godine ([www.who.int](http://www.who.int)).

U Hrvatskoj je, prema CroDiab-u, nacionalnom registru osoba sa ŠB, u 2014. bilo 254.296 bolesnika od čega je 94.88 % dijagnosticirano kao šećerna bolest tipa 2. ([www.idb.hr](http://www.idb.hr))

Ono što svakako zabrinjava je i činjenica da ŠBT2, prije poznata i kao bolest starije populacije, sve češće zahvaća i mlađu populaciju, ponajviše zbog uzlaznog trenda pretilosti. Kod pretila djece i mladih koji boluju od poremećene tolerancije glukoze (predijabetesno stanje hiperglikemije) i ŠBT2 primijećena je povećana inzulinska rezistencija, povezana s

masnim naslagama u visceralnim dijelovima tijela, jetri i mišićnom tkivu i smanjena osjetljivost beta-stanica na primarnu i sekundarnu sekreciju inzulina. Pojavljuje se u svim rasama, iako je najviša prevalencija primijećena kod nativnih Amerikanaca, Afroamerikanaca i Hispanika pa je tako najviša stopa incidencije iznosila 49.4 upravo za native Amerikance. Ni zemlje Azije nisu izuzete od ovog fenomena pa je tako u Japanu čak 80 % svih novih slučajeva šećerne bolesti kod djece i mladih dijagnosticirano kao ŠBT2. Jedino u Europi nije zabilježen porast, a kao mogući razlog spominje se manji broj pretilih djece. Paralelno s povećanom pojavom ŠBT2 pojavljuje se i povećana prevalencija preddijabetičkih stanja u pretilih djece. Konkretno, kod 25 % ozbiljno pretilih djece i 21 % mladih primijećena je poremećena tolerancija glukoze. (D'Adamo i Caprio, 2011)

### 1.3. Etiologija i patogeneza šećerne bolesti tipa 2

ŠBT2 nije samo različita prema patogenezi već i prema kliničkim manifestacijama. Koncentracija glukoze u plazmi ovisi o različitim čimbenicima: koliko glukoze ulazi u krvotok iz probavnog sustava, procesima glikogenolize i glukoneogeneze. Također, glukoza služi i za proizvodnju energije ili za stvaranje spojeva koji služe za pohranu energije u perifernim tkivima što također utječe na cjelokupnu koncentraciju glukoze u plazmi. Glavni i najvažniji hormon koji utječe na glikemiju je inzulin dok s druge strane hormoni koji imaju suprotan učinak od inzulina, glukagon, hormon rasta, kortizol i kateholamin, također imaju važnu ulogu. Osim njih, svoju ulogu u regulaciji glikemije imaju i hormoni peptid sličan glukagonu, melatonin i amilin. (Rahelić i sur., 2016)

Izlučivanje inzulina zbiva se u dvije faze: prva koja je kratkotrajna i događa se uslijed porasta glukoze u plazmi izazvanog najčešće obrokom koji obiluje ugljikohidratima te druga koja je dugotrajna, odgovorna za osnovne metaboličke procese i održavanje razine glukoze u krvi u preprandijalnom stanju. Ukoliko dođe do poremećaja prve faze izlučivanja inzulina rezultat je postprandijalni porast koncentracije glukoze u krvi (Rahelić i sur., 2016). Inzulin se veže na inzulinski receptor u jetri i drugim perifernim tkivima te se aktivira intrinzična tirozin-kinaza što rezultira autofosforilacijom, povećanjem afiniteta i fosforilacijom signalnih molekula (Shc i IRS). Aktivacija tirozin-kinaze inzulinskog receptora nužna je za transdukciju inzulinskog signala i internalizaciju receptora, a translokacija GLUT4 transportera na plazma-membrane omogućuje ulazak glukoze u stanice (Hupfeld i sur., 2016).

Etiološka pozadina ŠBT2 složena je, a bolest je rezultat različitih genetičkih i vanjskih utjecaja. Temelj ovoga tipa bolesti inzulinska je rezistencija i abnormalno lučenje inzulina, pri čemu je uvriježeno mišljenje kako inzulinska rezistencija prethodi poremećaju lučenja inzulina.

Iako genski lokusi još uvijek nisu jasno definirani, nasljedna komponenta bolesti svakako je izražena. Dokazano je da djeca čiji jedan roditelj ima ŠBT2 imaju povećani rizik od obolijevanja, a ukoliko oba roditelja boluju rizik se penje na čak 40 %. Kao moguće obrazloženje, budući da je riječ o inzulinskoj rezistenciji, navodi se mutacija gena za receptor inzulina ili gena za enzime koji aktivno sudjeluju u homeostazi glukoze.

Tri glavna patofiziološka procesa odgovorna su za hiperglikemiju u ŠBT2, a to su inzulinska rezistencija, što rezultira smanjenim ulaskom glukoze u stanice, neprimjereno oslobađanje glukoze iz jetre te oštećena funkcija sekretornih beta-stanica gušterače. Mnogi bolesnici imaju visceralni (centralni oblik) pretilosti, a stanice masnoga tkiva (adipociti) proizvode leptin, TNF-alfa i slobodne masne kiseline koji dodatno pojačavaju inzulinsku rezistenciju. Na početku bolesti lučenje inzulina povećano je čime je osigurano da se glukoza normalno podnosi, no s vremenom beta-stanice Langerhansovih otočića gušterače više nisu u mogućnosti održavati uredno lučenje inzulina. Kao rezultat, prvo je prisutna povišena postprandijalna glukoza, a potom dolazi do povećanog stvaranja glukoze u jetri s trajnom hiperglikemijom. (Vrhovac i sur., 2008)

## **1.4. Liječenje šećerne bolesti tipa 2**

### **1.4.1. Ciljevi terapije**

Glavni cilj terapije jest uspješna regulacija glikemije čime bi se značajno smanjila pojava i progresija mikrovaskularnih komplikacija. Različite smjernice preporučuju snižavanje razine HbA1c do 7,0 % čim se smanjuje mogućnost nastajanja prethodno navedenih komplikacija, a postiže se održavanjem prosječne koncentracije GUP od 8,3 do 8,9 mmol/L dok bi u idealnim uvjetima ciljna vrijednost GUP natašte i preprandijalno iznosila od 3,9 do 7,2 mmol/L, a postprandijalno do 7,8 mmol/L. Ukoliko je riječ o mlađoj osobi koja kraće boluje od ŠBT2, ima duži očekivani životni vijek te ne boluje od kardiovaskularnih bolesti moguće je posegnuti i za strožim ciljevima pri čemu bi vrijednost HbA1c iznosila od 6,0 do 6,5 %. S druge strane, kod osoba sklonih hipoglikemijama, starije životne dobi, s već razvijenim mikrovaskularnim ili makrovaskularnim komplikacijama te ostalim komorbiditetima te koji dulje boluju, preporuka je težiti umjerenijim ciljnim vrijednostima HbA1c - 7,5 do 8,0 %. (Rahelić i sur., 2016)

### **1.4.2. Važnost edukacije pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2**

Kako bi se bolesnik uspješno nosio sa ŠBT2 nužno je promijeniti stil života, pravilno se hraniti, redovito se baviti tjelovježbom, odlaziti na redovite kontrole i educirati se. Ukoliko dođe do problema ili komplikacija, pacijent mora biti u mogućnosti znati prepoznati i riješiti probleme te aktivno sudjelovati u planu liječenja. Kako bi se postiglo sve navedeno, terapijska edukacija bolesnika (engl. *Therapeutic patient education*, *TPE*) postala je obvezna stavka ne samo u liječenju već i u prevenciji bolesti.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, terapijska edukacija bolesnika je program koji će omogućiti pacijentu da stekne i održava sve potrebne vještine koje su ključne u svakodnevnom životu s kroničnom bolesti. Kada je riječ o šećernoj bolesti, radi se o sistemskoj intervenciji koja uključuje aktivno sudjelovanje pacijenta u samopraćenju, ali i donošenju odluka vezanih uz terapiju. Edukacija samoupravljanja ŠB (eng. *Diabetes self-management education*- DSME) uključuje sve procese koji omogućavaju

znanje, vještine i mogućnost za samostalnu brigu o dijabetesu dok s druge strane podrška samoupravljanju ŠB (eng. *diabetes self-management support- DSMS*) omogućuje podršku koja je od velike važnosti u implementiranju i podržavanju vještina i ponašanja potrebnih u terapiji.

Postoje tri glavne vrste edukacije pacijenata: tijekom redovitih pregleda, grupne edukacijske skupine i individualni pristup. Edukacija tijekom redovitih pregleda uglavnom obuhvaća informacije o promjeni načina života i najvažnijim načinima kako se nositi s bolešću. Dakle, riječ je o nepersonaliziranom pristupu i uvriježenoj praksi kako se nositi s bolešću. Grupna edukacijska skupina ima dvije glavne prednosti, a to su povećana troškovna učinkovitost jer obuhvaća više pojedinaca pod vodstvom jednog edukatora i to što pojedinci mogu učiti od drugih članova edukacijske skupine. S druge strane, individualni pristup omogućava u potpunosti personalizirani način rada te dolazi do uzajamnog poštivanja i povjerenja između pacijenta i edukatora.

Postoje brojni dokazi o korisnosti edukacije bolesnika. Pokazano je kako grupna edukacija ne samo značajno smanjuje i poboljšava razine HbA1c, GUP, arterijskog tlaka, tjelesnu masu i znanje o samoj bolesti već je uočena i smanjena potreba za antidijabeticima. Uz to, dugoročno su zabilježeni bolji metabolički parametri, kvaliteta života i povećano znanje: više razine lipoproteina velike gustoće (eng. HDL- *high-density lipoprotein*), niže razine lipoproteina niske gustoće (eng. LDL- *low-density lipoprotein*), HbA1c, indeksa tjelesne mase (ITM), triglicerida, sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka.

Što se tiče individualnog pristupa dokazano je da je učinkovitiji u reduciranju HbA1c te su primijećene dodatne beneficije poput psihosocijalnih i bihevioralnih ishoda, primjerice fizičke aktivnosti. Individualni pristup također je polučio i veću samoučinkovitost.

Kod novodijagnosticiranih pacijenata strukturirana, grupna terapijska edukacija pokazala se korisnom u smanjenju tjelesne mase, prestanku pušenja te znanju i uvjerenjima o samoj bolesti u usporedbi s uobičajenom njegom.

Edukacija se pokazala učinkovitom i u smanjenju troškova liječenja. Ukupno se na ŠB troši oko 11 % svjetskih davanja za zdravstvo i ti troškovi uskoro bi mogli postati previsoki s obzirom da se prevalencija ŠB neminovno povećava. Studija je pokazala kako hiperglikemija ne povećava samo troškove kod pacijenata koji već imaju dijagnosticiranu bolest, već i kod nedijagnosticiranih i pacijenata u predijabetesnom stanju. (Coppola i sur., 2016)

### **1.4.3. Farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2**

Danas postoje tri glavne skupine lijekova koji se koriste u liječenju ŠBT2-  $\beta$ -citotropni lijekovi, ne- $\beta$ -citotropni lijekovi i inzulinski pripravci.  $\beta$ -citotropni lijekovi (derivati sulfonilureje, glinidi, agonisti GLP-1-receptora i DPP-4-inhibitori) potiču  $\beta$ -stanice gušterače na izlučivanje inzulina dok ne- $\beta$ -citotropni lijekovi (bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze i SGLT-2-inhibitori) hipoglikemijski učinak postižu drugačijim mehanizmima. Derivati sulfonilureje i glinidi svoje djelovanje ispoljavaju neovisno o glukozi tako da njihov učinak ovisi o funkciji  $\beta$ -stanica u Langerhansovim otočićima gušterače. Za razliku od njih, agonisti GLP-1-receptora i DPP-4-inhibitori potiču lučenje inzulina ovisno o glukozi stoga ne dolazi do opažanja hipoglikemijskog učinka pri niskim koncentracijama GUP. (Rahelić i sur., 2016)

Metformin, predstavnik bigvanidina, uz redukciju tjelesne mase, tjelesnu aktivnost i pravilnu prehranu i dalje je zlatni standard u liječenju ove bolesti te ukoliko ne postoji kontraindikacija potrebno ga je primijeniti u najranijim fazama liječenja. Njegov mehanizam djelovanja obuhvaća inhibiciju hepatičke produkcije glukoze, povećanje osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin, povećani unos glukoze u stanicu te smanjenje apsorpcije glukoze iz gastrointestinalnog trakta. Najveći učinak na smanjenje razina HbA1c primijećen je pri dozi od 2000 mg/dan, no statistički značajne razlike postižu se svim dozama iznad 500 mg/dan (Rahelić i sur., 2016). Relativno je dobro podnošljiv, a najčešće nuspojave su gastrointestinalne dok je laktična acidoza najopasnija, ali i rijetka nuspojava. Kontraindikacije za njegovu primjenu su zatajivanje bubrega, akutna stanja koja mogu izazvati zatajivanje bubrega ili hipoksiju, zatajivanje jetre, alkoholizam te preosjetljivost na djelatnu ili pomoćnu tvar (Francetić i sur., 2015).



Tiazolidindioni (na hrvatskom tržištu kao predstavnik skupine prisutan pioglitazon) smanjuju koncentraciju glukoze i slobodnih masnih kiselina u krvi, hepatičku glukoneogenezu i sadržaj masti u jetri, a povećavaju unos glukoze (i metabolizam) u stanice mišića i masnog tkiva (Rahelić i sur., 2016). Kontrola glikemije koju postižu dugotrajnija je od ostalih lijekova. No imaju širok spektar nuspojava koji obuhvaća kongestivno zatajenje srca, retenciju tekućine, povećanje tjelesne mase, edeme, frakture koštanog tkiva, anemiju, makularni edem te rijetko i teže jetreno oštećenje (Francetić i sur., 2015). Upravo stoga prije započinjanja terapije pioglitazonom potrebno je provjeriti jetrene enzime te početne vrijednosti jetrenih enzima ne smiju biti povišene ( $ALT < 2,5 \times$  od gornje granice normalnih vrijednosti) i ne smije postojati jetrena bolest zbog navedenog rizika od poremećaja funkcije jetre ukoliko se želi započeti liječenje ovim lijekom (Rahelić i sur., 2016). Dodatne kontraindikacije za primjenu ovoga lijeka su zatajenje srca, akutno ili u anamnezi, dijabetička ketoacidoza, karcinom mokraćnog mjehura, makrohematurija nepoznatog uzroka te preosjetljivost na djelatnu ili pomoćnu tvar (Francetić i sur., 2015).

Akarboza, inhibitor alfa-glukozidaze, nije hipoglikemik u pravom smislu već smanjuje apsorpciju glukoze iz tankoga crijeva gdje inhibira enzim alfa-glukozidaze čime je usporena razgradnja složenih šećera i na taj način umanjen stupanj apsorpcije. S obzirom da u debelom crijevu ipak dolazi do znatne apsorpcije glukoze ovaj lijek pokazao se neučinkovitim kao monoterapija već ga je potrebno kombinirati s nekim drugim lijekom, a glavne nuspojave su gastrointestinalne poput nadimanja i flatulencije (Rahelić i sur., 2016). Kontraindiciran je kod kronične bolesti crijeva gdje je poremećena apsorpcija, kada može doći do pogoršanja stanja uslijed nakupljanja plinova, zatajivanja bubrega pri čemu je klirens kreatinina  $< 25$  ml/min te preosjetljivosti (Francetić i sur., 2015).

Derivati sulfonilureje i glinidi potiču izlučivanje inzulina iz beta stanica gušterače, pri čemu glinidi imaju brži, kraći i intenzivniji učinak. Stimulacija stanica je s ovim lijekovima neovisna o glukozu stoga da bi ovi lijekovi bili učinkoviti potrebna je očuvana funkcija beta-stanica. Najveći nedostatak ovih skupina lijekova činjenica je da uz njihovu primjenu dolazi do povećavanja tjelesne mase i nakupljanja visceralnog masnog tkiva čime dolazi do povećane inzulinske rezistencije, povišenja krvnoga tlaka i porasta kardiovaskularnog pobola i smrtnosti (Rahelić i sur., 2016). Glavna nuspojava

derivata sulfonilureje je hipoglikemija te je potrebno obratiti pažnju na funkciju bubrega jer se svi, izuzev glikvidona, izlučuju bubregom, a ova skupina lijekova kontraindicirana je u ŠBT1, kod ketoacidoze, hipoglikemije te preosjetljivosti. Kod glinida glavna nuspojava također je hipoglikemija, a kontraindicirani su u tipu 1 šećerne bolesti, kod istodobne primjene gemfibrozila, ketoacidoze, teške jetrene insuficijencije te preosjetljivosti (Francetić i sur., 2015).

Inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (DPP4) skupina su oralnih antidijabetika koji inhibiraju razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP te su na hrvatskom tržištu iz ove skupine lijekova registrirani sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin i linagliptin. Pod povećanim djelovanjem inkretinskih hormona beta-stanice gušterače stimulirane su na pojačanu sekreciju inzulina, dok su alfa-stanice potaknute na smanjenu sekreciju glukagona (Rahelić i sur., 2016). Dobro su podnošljivi lijekovi, s obzirom da je djelovanje lijeka ovisno o glukozi, hipoglikemije su rijetke te ne dolazi do povećanja tjelesne mase te im je jedina kontraindikacija za primjenu preosjetljivost na lijek ili pomoćnu tvar, osim kod vildagliptina koji se ne smije primjenjivati ukoliko je prisutno oštećenje jetre ni ako su vrijednosti jetrenih enzima triput više od gornje granice (Francetić i sur., 2015).

Analozi GLP-1, eksenatid, liraglutid i liksisenatid, vežu se na GLP-1 receptor i aktiviraju ga što rezultira pojačanim lučenjem inzulina iz beta-stanica ovisno o glukozi. Razlikuju se po strukturi od endogenih inkretinskih hormona pa su stoga otporni na djelovanje DPP-4 enzima i produljeno im je zadržavanje u plazmi. Uz to dolazi i do odgođenog pražnjenja želuca zbog čega glukoza sporije dopijeva u krvotok (Rahelić i sur., 2016). Glavne nuspojave su im gastrointestinalne - mučnina, povraćanje, proljevi te hipoglikemije ukoliko su u kombinaciji s derivatima sulfonilureje, a kontraindicirani su kod preosjetljivosti na djelatnu ili pomoćnu tvar. Njihova specifičnost je i način primjene budući da se primjenjuju supkutano (Francetić i sur., 2015).

Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 najnovija su skupina lijekova, a u Hrvatskoj su glavni predstavnici empagliflozin i dapagliflozin. Njihov mehanizam djelovanja jest da inhibirajući suprijenosnik dolazi do smanjene reapsorpcije filtrirane glukoze te smanjuje bubrežni prag za glukozu što rezultira povećanim izlučivanjem glukoze urinom i smanjenim razinama GUP. Zahvaljujući činjenici da se glukoza eliminira

urinom dolazi do smanjenja tjelesne mase, a diuretski učinak je zaslužan za snižavanje krvnoga tlaka (Rahelić i sur., 2016). Kontraindicirani su kod preosjetljivosti, a najčešće nuspojave su hipoglikemije kod istodobne primjene sa sulfonilurejama ili inzulinom, urogenitalne infekcije, dis- i poli-urija te dislipidemija i povišen hematokrit (Francetić i sur., 2015).

Za inzulinskom terapijom kod bolesnika sa ŠBT2 poseže se ukoliko se kombinacijom oralnih hipoglikemika ili ostalih neinzulinskih lijekova ne postignu zadovoljavajuće razine, kod bolesnika čije su vrijednosti HbA1c iznad 10 % i prisutni su simptomi, u oboljelih kod kojih je primjena oralnih ili neinzulinskih pripravaka onemogućena oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom te kod hospitaliziranih pacijenata. Inzulinske pripravke dijelimo na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće te bifazične inzulinske pripravke. U brzodjelujuće inzuline spadaju pripravci humanog inzulina i inzulinski analozi - lispro, aspart i glulizin. Najčešće se primjenjuju prije obroka i zato jer potkrjepljuju potrebu za inzulinom tijekom obroka nazivaju se i prandijalnim inzulinima. Srednjedugodjelujući pripravci su netopljive suspenzije inzulina u kombinaciji s protaminom i cinkovim ionima i u Hrvatskoj su to neutralni protaminski Hagedornovi inzulini (NPH). Primjenjuju se uglavnom dva puta dnevno, kao bazalni inzulini. Dugodjelujući pripravci su bazalni inzulinski analozi i tu ubrajamo glargin, detemir i degludek. Zbog svoga dugoga djelovanja, primjenjuju se jednom dnevno. Predmiješani, bifazični pripravci kombinacija su brzodjelujućeg inzulina i istog inzulina kristaliziranog s protaminom što kao rezultat daje srednjedugodjelujući inzulin. Predmiješani analozi inzulina primjenjuju se prije ili tijekom obroka dok se predmiješani humani inzulin primjenjuje pola sata ranije. Najčešće nuspojave inzulinskih pripravaka jesu hipoglikemija i povećanje tjelesne mase, a kako je hipoglikemija u liječenih osoba indikator povećanog rizika smrtnosti vrlo je važno obratiti pozornost na ove nuspojave i nikako ih ne podcijeniti. (Rahelić i sur., 2016)

Ukoliko je metformin kontraindiciran ili se loše podnosi poseže se za nekim drugim oralnim antidijabetikom pri čemu je učinak na snižavanje glikemije snažan uz primjenu GLP-1-analoga, derivata sulfonilureje i glinida te tiazolidindiona. Ukoliko monoterapija nije dovoljno učinkovita, nakon tri mjeseca, dolazi do uvođenja još jednog oralnog ili neinzulinskog hipoglikemika s komplementarnim mehanizmom djelovanja. Ako se niti kombinacija dva oralna ili neinzulinska antidijabetika ne pokaže dovoljno efikasnom

prvo treba provjeriti adherenciju bolesnika i uzima li bolesnik lijek na ispravan način, a tek zatim dolazi do uvođenja trećeg oralnog hipoglikemika ili ostalih neinzulinskih lijekova. Terapiju s dva oralna ili neinzulinska antidijabetika opravdano je uvesti ako je vrijednost HbA1c pri prvom posjetu liječniku jednaka ili iznad 9 % dok se s inzulinskom terapijom može odmah započeti ukoliko su prisutni jasni znakovi hiperglikemije, GUP je iznad 16 mmol/L, a HbA1c viši ili jednak 10 %. (Rahelić i sur., 2016)

Terapija inzulinom najčešće započinje niskim dozama, 0,1-0,2 J kg/dan, no moguće ju je povećati ukoliko je riječ o pretiloj osobi i znakovima hiperglikemije. Za bolesnika je najprihvatljivije započeti s jednom injekcijom bazalnog inzulina u kombinaciji s metforminom i/ili drugim neinzulinskim antidijabetikom (*bazal-oral režim*). Ukoliko učinak nije dovoljan terapija se može intenzivirati na način da se u terapiju dodaje brzodjelujući analog koji se uzima pri najobilnijem obroku u danu kako bi se izbjegnula postprandijalna hiperglikemija (*bazal-plus shema*), uz zadržavanje jednog ili dva oralna antidijabetika. Druga opcija intenziviranja terapije jest primjena predmiješanih inzulina dva puta dnevno. Novija opcija je da se uz bazalni inzulin doda GLP-1 agonist. Ukoliko se niti jedna opcija intenziviranja terapije ne pokaže uspješnom započinje se *basal-bolus shemom* gdje je bazalni inzulin titriran prema GUP natašte, a brzodjelujući analog primjenjuje se prije svakog obroka. Uz to je moguće pridodati i lijek iz skupine tiazolidindiona ili SGLT-2 inhibitora u svrhu bolje regulacije koncentracije glukoze i smanjivanja doze inzulina. Pri tome valja obratiti pozornost na činjenicu da SGLT-2 inhibitori imaju bolji profil sigurnosti od tiazolidindiona. (Rahelić i sur., 2016)

Iako su mogućnosti liječenja mnoge, individualizirana terapija je nužna, pri čemu je važno uzeti u obzir sve činjenice, uključujući dob pacijenta, trajanje bolesti, očekivani životni vijek, socioekonomski status, komorbiditete, mogućnost hipoglikemije, razvijene vaskularne komplikacije i cijenu lijeka.

## 1.5. Kronične komplikacije

Komplikacije ŠB dijelimo na akutne i kronične. U akutne spadaju dijabetička ketoacidoza i koma, hiperosmolarno neketotičko stanje i koma, acidoza mliječnom kiselinom i koma te hipoglikemijska koma. Kronične komplikacije su brojne i upravo njih smatramo odgovornima za većinu morbiditeta i mortaliteta povezanih sa šećernom bolesti.

Kronične komplikacije dijelimo na vaskularne i nevaskularne, pri čemu vaskularne možemo još dodatno razdijeliti na mikrovaskularne i makrovaskularne. U mikrovaskularne odnosno mikroangiopatije spadaju retinopatija i nefropatija, a u makrovaskularne koronarna arterijska bolest, periferna vaskularna bolest i cerebrovaskularna bolest. S druge strane, neuropatije, senzorna i motorička te autonomna, spadaju u nevaskularne komplikacije.

Postoje četiri glavne teorije o načinima na koje dolazi do nastajanja ovih komplikacija:

- a. Dolazi do stvaranja uznapredovalih produkata metabolizma glukoze koji ubrzavaju stvaranje ateroskleroze, induciraju poremećaje endotela, remete rad glomerula te dolazi do promjene sastava i strukture izvanstaničnog matriksa.
- b. Dolazi do stanične disfunkcije zbog povećanog stvaranja sorbitola koji je rezultat kronične hiperglikemije.
- c. Povećano je stvaranje diacilglicerola što rezultira aktivacijom određenih oblika proteinske kinaze i uplitanjem u različite metaboličke procese.
- d. Dolazi do stvaranja heksozaminskog puta iz fruktoza-6-fosfata uz povećanje glukoza-6-fosfata.

Ono što je svim teorijama zajedničko je povećano stvaranje kisika u mitohondrijima.

Čimbenici koji pridonose riziku nastanka komplikacija su hiperglikemija, hipertenzija, dislipidemija, genetička predispozicija, oscilacije glukoze, debljina, koagulopatije i pušenje. Kao posljedice akutne hiperglikemije javljaju se povećana glomerularna filtracija i protok plazme kroz bubrege, povećani protok krvi kroz retinu, smanjena brzina provodljivosti kroz živce, povećana koagulabilnost krvi te povećana adhezija proteina.

Dijabetička retinopatija, najčešći uzrok sljepoće između 20. i 74. godine života u Sjedinjenim Američkim Državama, rezultat je glukozilacije proteina koja dovodi do strukturnih promjena malih krvnih žila. Može biti proliferativna i neproliferativna.

Neproliferativna je karakterizirana mikroaneurizmama, krvarenjima, eksudatima, venodilatacijama, mikroinfarktima mrežnice i oštećenjem unutarmrežničkih krvnih žila. U proliferativnoj dolazi do stvaranja novih krvnih žila koje mogu urastati u staklasto tijelo što kao posljedicu ima povlačenje mrežnice i njezino odvajanje. Nastanak i sprječavanje retinopatije moguće je samo uz dobru regulaciju bolesti i redovite kontrole.

Dijabetička nefropatija glavni je uzrok terminalne bolesti bubrega u razvijenim zemljama. Uzroci nastanka nisu točno utvrđeni, ali najčešće se spominju interakcije različitih faktora, angiotenzina II, faktora rasta, endotelina, produkata glukoze, promijenjena mikrocirkulacija bubrega i povećanje mase izvanstaničnog matriksa, zadebljanje bazalne membrane, širenje mezangija, fibroza. Važno je prevenirati nastanak nefropatije jer je to najbolji lijek, a mikroalbuminuriju, ako ju već nije bilo moguće spriječiti normoglikemijom, normotenzijom i ACE inhibitorima, što ranije otkriti i liječiti.

Dijabetička neuropatija jedna je od najčešćih kroničnih komplikacija ŠB u razvijenim zemljama. Mogući uzroci neuropatije su povećano stvaranje sorbitola čija se koncentracija povisuje u stanicama, a istodobno dolazi i do smanjenja aktivnosti kalij-natrij-ATP-aze živčanih stanica. Kao dodatni čimbenici spominju se hipoinzulinemija i ishemija neurona. Za liječenje neuropatije na raspolaganju su izbjegavanje alkohola, davanje vitamina ukoliko je deficit i simptomatsko liječenje, a u slučaju kronične bolne neuropatije daju se triciklički antidepressivi i nesteroidni protuupalni lijekovi. Čak i ako je regulacija glikemije zadovoljavajuća simptomi su prisutni, iako je provodljivost neurona ipak ubrzana.

Dijabetičko stopalo najčešća je kronična komplikacija, a rezultat je promjena koje nastaju međusobnim djelovanjem dijabetičke neuropatije te makroangiopatije i mikroangiopatije. Posljedice su deformacije, ulceracije, gangrene stopala te na posljetku amputacija udova. Kako bi se spriječila ova komplikacija potrebno je minimalno jedanput godišnje obaviti vaskularna, neurološka, muskuloskeletna, kožna i procjena mekog tkiva stopala. Bolesnici bi trebali provoditi preventivnu njegu i higijenu stopala, pohađati edukaciju o njezi stopala i nositi odgovarajuću obuću. (Vrhovac i sur., 2008)

## 2. Obrazloženje teme

ŠBT2, jedan od najznačajnijih problema javnoga zdravstva i pošast modernog doba, svrstana je među četiri prioritetne kronične bolesti od strane svjetskih lidera deklaracijom iz 2011. godine, ponajviše zbog konstantnog uzlaznog trenda broja oboljelih. ([www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)). Hrvatska također slijedi spomenuti trend te se svake godine bilježi sve veći broj oboljelih ([www.who.int](http://www.who.int)). Prema trenutno važećim smjernicama za liječenje ŠB, tjelovježba, smanjenje tjelesne mase te liječenje prehranom i dalje čine prvi korak u liječenju (Rahelić i sur., 2016). Značajan broj studija i sustavnih pregleda ukazao je na važnost edukacije pacijenata koji boluju od ŠBT2, kojoj se pripisuju dobrobiti poput utjecaja na smanjene razine HbA1c, GUP, ali i smanjene potrebe za antidijabeticima (Coppola i sur., 2016). Cilj ovoga rada bio je procijeniti uspješnost bolesnika uključenih u edukaciju dnevne bolnice Zavoda za Endokrinologiju u liječenju ŠBT2 prateći promjene u razini HbA1c i GUP tijekom šest mjeseci. Također, ovaj rad imao je za cilj odrediti čimbenike koji su utjecali na uspješnost postizanja ciljnih vrijednosti HbA1c i GUP. Dokazano je da se adhezija pacijenta, jedna od najvažnijih stavki u svakome liječenju, propisanoj terapiji smanjuje što je ona kompleksnija i sastavljena od više lijekova stoga je ovim radom bilo predviđeno utvrditi je li to slučaj i s našim uzorkom.

Iz svega navedenoga, proizašli su sljedeći ciljevi:

1. Primarni cilj bio je odrediti razine HbA1c i GUP pri uključivanju bolesnika u Dnevnu bolnicu te nakon šest mjeseci.
2. Sekundarni ciljevi bili su :
  - a. Odrediti je li došlo do smanjenja tjelesne mase i indeksa tjelesne mase kao i obujma struka.
  - b. Odrediti je li došlo do statistički značajnog sniženja razine HDL-a, LDL-a, triglicerida i ukupnog kolesterola.
3. Odrediti jesu li čimbenici poput dobi, spola i trajanja bolesti imali utjecaj na uspješnost pacijenta.
4. Odrediti jesu li pacijenti s manjim ili većim brojem lijekova u terapiji bili uspješniji.
5. Odrediti jesu li pacijenti s manjim ili većim brojem dijagnoza bili uspješniji.

Kako bi se navedeni ciljevi mogli ispitati promatrani su bolesnici prisustvovali petodnevnom programu edukacije u sklopu Dnevne bolnice, a zatim su praćeni nakon 6 mjeseci na unaprijed dogovorenom kontrolnom pregledu.



### **3. Materijali i metode**

#### **3.1. Dizajn studije**

Provedeno istraživanje bilo je prospektivna, opservacijska studija u svrhu praćenja uspješnosti pacijenata šest mjeseci nakon hospitalizacije i edukacije u dnevnoj bolnici Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Prospektivno, opservacijsko istraživanje pratilo je ispitanike koji su prolazili kroz jednaku edukaciju. Primarni parametri koji su se pratili bili su razina GUP i razina HbA1c, a sekundarni cilj bio je odrediti je li došlo do smanjenja tjelesne mase, ITM, opsega struka, snižavanja razina LDL, triglicerida, ukupnog kolesterola i povećanja HDL, kao i čimbenika koji su utjecali na uspješnost pacijenta.

Uspješnim pacijentom smatrali smo sve pacijente koji su dostigli ciljnu vrijednost HbA1c ispod 7 % i GUP ispod 7 mmol/L.

### 3.2. Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 120 pacijenata (na početku studije) muškog i ženskog spola koji su hospitalizirani u dnevnoj bolnici Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Kriteriji za uključivanje bolesnika bili su dob između 18 i 75 godina te neregulirana ŠBT2. Tijekom perioda praćenja 50 bolesnika je odustalo, tj. nisu došli na dogovorenu kontrolu 6 mjeseci nakon edukacije dok 1 bolesnik nije imao nereguliranu ŠBT2.

Za svakog ispitanika prikupljeni su sociodemografski podaci (dob, spol i dr.), učinjena antropometrijska mjerenja (tjelesna masa, ITM i opseg struka) i različite biokemijske pretrage (GUP, HbA1c, ukupni kolesterol, HDL- i LDL-kolesterol i trigliceridi) te klinički podaci (broj dijagnoza, broj lijekova i duljina trajanja bolesti), a uz to im je procijenjen nutritivni status.

### 3.3. Opis i tijek istraživanja

Uključeni bolesnici prisustvovali su programu Dnevne bolnice u trajanju od pet dana, a potom su praćeni nakon 6 mjeseci na dogovorenom kontrolnom pregledu.

Cilj Dnevne bolnice bila je cjelovita poduka o životu sa ŠB. Svaka edukacijska skupina sastojala se od pet do osam pacijenata koji su proveli pet dana (od 8.00 do 15.00 sati) u Dijabetološkoj dnevnoj bolnici nakon čega su odlazili kućama. Bolesnici su bili educirani o ŠB i svim njezinim komplikacijama, kako samostalno primijeniti inzulin i ostale lijekove za ŠB, prilagodbi doze inzulina svakodnevnom načinu života, samokontroli razine glukoze u krvi, pravilnoj prehrani i tjelesnoj aktivnosti te pregledu stopala. Nutritivna intervencija, grupna i individualna, provodila se svaki dan u trajanju od 60 minuta, te je uključivala edukaciju o pravilnoj prehrani („metoda tanjura“) i mijenjanju životnih navika temeljenu na preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i smjernicama Američkog društva za dijabetes (American Diabetes Association, 2008).

Pri prvom dolasku bolesnicima je procijenjen nutritivni status te su im određena antropometrijska mjerenja (visina, tjelesna masa, opseg struka i indeks tjelesne mase, ITM koji je izračunat prema jednadžbi  $ITM = \text{tjelesna masa} / \text{visina}^2$ ), mjerenje arterijskog tlaka i uzimanje krvi za laboratorijske pretrage od kojih su najvažniji u svrhu istraživanja bili GUP, HbA1c, ukupni kolesterol, HDL- i LDL-kolesterol i trigliceridi.

Nakon šest mjeseci pacijentima su na kontrolnom pregledu prikupljeni podatci koji su obuhvatili antropometrijska mjerenja, vrijednosti arterijskog tlaka te rutinske laboratorijske pretrage od kojih su za svrhu ovog istraživanja najvažniji bili razina GUP, vrijednosti HbA1c te lipidi.

### 3.4. Obrada podataka i statistička analiza

Prikupljeni podatci su obrađeni pomoću programa IBM **SPSS** Statistics v 25. Kao mjere središnje tendencije i varijabilnosti korišteni su prosjek i standardna devijacija u slučajevima normalne rezdiobe ili medijan i interkvartilni raspon u slučajevima kada je razdioba odstupala od normalne. Kategorijski podaci su prikazani kao apsolutni i relativni broj (postotak). Razlika između mjerenja na početku i nakon šest mjeseci ispitivana je parnim ili zavisnim t-testom. Kategorijski podatci analizirani su hi-kvadrat testom. S obzirom na to da nema razloga tvrditi da razlika, ukoliko postoji, može biti samo u jednome smjeru, primijenjeni su dvosmjerni testovi koji su se smatrali statistički značajnim ukoliko je  $p < 0,05$ .

## 4. Rezultati

### 4.1. Karakteristike ispitanika

U istraživanje je bilo uključeno 69 bolesnika koji su zadovoljili kriterije uključanja. Od njih 69, ukupno je bilo 38 muškaraca (55,1 %) i 31 žena (44,9 %).

Prosječna starosna dob iznosila je  $63,3 \pm 9,8$  godina ( $N=69$ ), pri čemu je najmlađi ispitanik imao 37, a najstariji ispitanik 82 godine.

Srednja vrijednost tjelesne mase iznosila je  $91,1 \pm 21,5$  kg, a raspon je bio od 56 do 162 kilograma ( $N=68$ ). Prosječni ITM iznosio je  $32,4 \pm 7,0$  kg/m<sup>2</sup> što ukazuje na pretilost u ispitivanom uzorku ( $N=68$ ). Broj pretilih bolesnika s ITM  $>30$  kg/m<sup>2</sup> bio je 44 (65,7 %), a onih s prekomjernom tjelesnom masom (ITM= 25-30) iznosio je 14 (20,9 %). Svega njih 9 (13,4 %) imalo je ITM manji od 25. Kao mjera visceralne pretilosti izmjeren je opseg struka i u prosjeku je iznosio  $107,3 \pm 15,0$  cm što ukazuje na povišeni rizik od srčano-žilnih bolesti u ispitivanom uzorku. Antropometrijski parametri prikazani su u tablici 1.

**Tablica 1. Antropometrijska mjerenja ispitanika na početku studije**

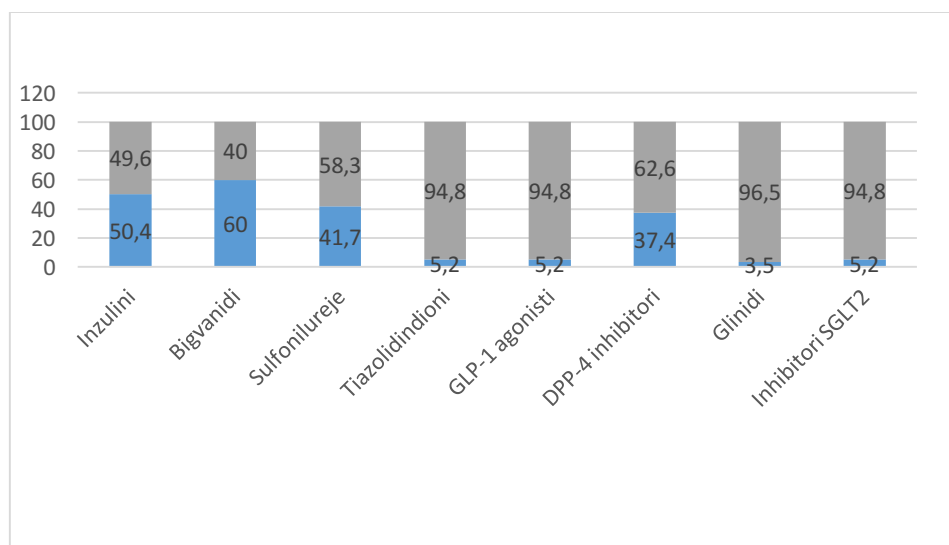
Parametar	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost	S.v. $\pm$ SD
Tjelesna masa (kg)	56,0	162,0	$91,1 \pm 21,5$
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	21,2	53,5	$32,4 \pm 7,0$
Opseg struka (cm)	83,0	157,0	$107,3 \pm 15,0$

ITM- indeks tjelesne mase

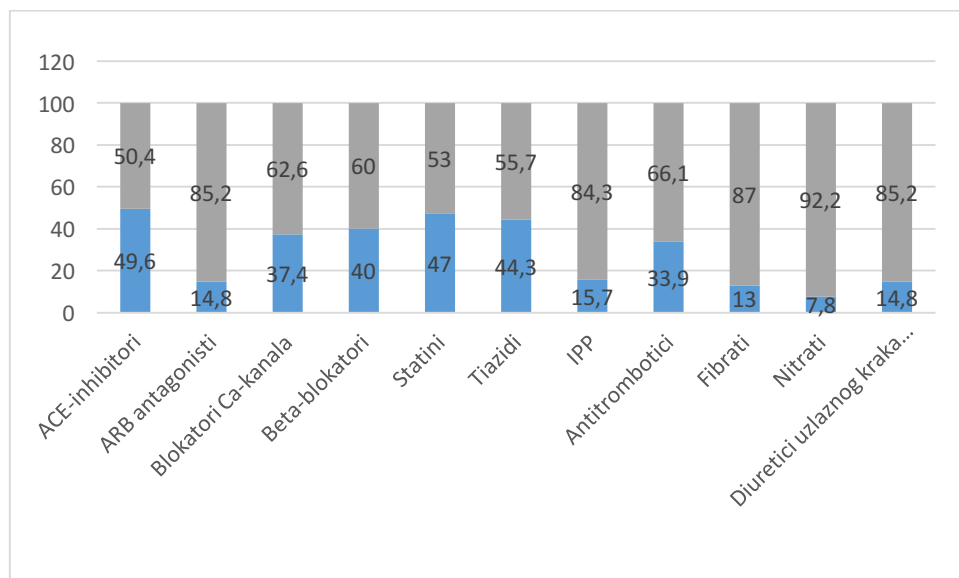
S.v.  $\pm$  SD- srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija

Ispitanici su uzimali od 1 do 12 lijekova te je srednja vrijednost iznosila  $5,7 \pm 2,6$  lijekova. Najčešće propisivani lijek u liječenju ŠBT2 je metformin kojega je u terapiji imalo 60 % bolesnika, a odmah iza njega su inzulini, čak 50,4 %. Od ostalih lijekova, najčešće su se koristili ACE-inhibitori (47,3 %), statini (47 %) i tiazidi (44,3 %). Bolesnici su imali od 1 do 10 dijagnoza s prosjekom od  $5,6 \pm 2,6$  dijagnoze. Najčešća bolest, nakon ŠBT2, bila je primarna (esencijalna) hipertenzija od koje je bolovalo 75% bolesnika. Nakon toga slijede poremećaji metabolizma lipoproteina i ostale lipidemije s udjelom od 60,8%.

Graf 1. Zastupljenost lijekova u liječenju ŠBT2



Graf 2. Zastupljenost lijekova u liječenju komorbiditeta



Od biokemijskih parametara izmjerene su razine HbA1c i GUP koji su činili primarne ciljeve istraživanja te trigliceridi, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i ukupni kolesterol koji su sačinjavali sekundarne ciljeve studije. Izmjerene vrijednosti navedenih parametara bile su iznad preporučenog intervala, izuzev LDL-kolesterola koji je bio na granici te HDL-kolesterola koji je bio u preporučenom intervalu.

**Tablica 2. Biokemijski parametri ispitanika na početku studije**

Parametar	N	Minimum	Maksimum	S.v. $\pm$ SD
<b>GUP (mmol/L)</b>	68	5,8	26,6	11,8 $\pm$ 4,4
<b>HbA1c (%)</b>	69	6,4	12,9	9,4 $\pm$ 1,6
<b>TRI (mmol/L)</b>	69	0,6	20,9	2,2 $\pm$ 2,5
<b>LDL (mmol/L)</b>	68	1,1	5,1	3,0 $\pm$ 1,1
<b>HDL (mmol/L)</b>	69	0,6	2,0	1,2 $\pm$ 0,3
<b>Ukupni kolesterol (mmol/L)</b>	69	2,8	9,1	5,1 $\pm$ 1,3

S.v.  $\pm$  SD- srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija

## 4.2. Uspješnost bolesnika nakon 6 mjeseci

### 4.2.1. GUP i HbA1c nakon 6 mjeseci

Primarni cilj studije bio je utvrditi uspješnost bolesnika 6 mjeseci nakon edukacije u Dnevnoj bolnici. Kriteriji za uspješnost bili su postizanje razine HbA1c ispod 7 % te koncentracije GUP ispod 7 mmol/L.

Pri prvom mjerenju svega šest (8,8 %) bolesnika imalo je koncentraciju GUP manju od 7 mmol/L dok je njih 62 (91,2 %) imalo GUP iznad te vrijednosti. Nakon 6 mjeseci 29,4 % pacijenata je imala razine GUP ispod 7 mmol/L odnosno 10 bolesnika. GUP iznad 7 mmol/L imalo je 70,6 % odnosno 24 bolesnika (N=34).

**Tablica 3. Razine GUP ispitanika na početku studije i nakon 6 mjeseci**

GUP	Početno N (%)	Nakon 6 mjeseci N (%)
<7 mmol/L	6 (8,8 %)	10 (29,4 %)
≥7 mmol/L	62 (91,2%)	24 (70,6 %)

Dodatno su bolesnici bili podijeljeni u četiri skupine ovisno o izmjerenoj vrijednosti GUP: 1) <9 mmol/L, 2) 9,01-12 mmol/L, 3) 12,01-15 mmol/L i 4) >15,01 mmol/L, a rezultati su sumirani u tablici 4.

**Tablica 4. Razine GUP po intervalima na početku studije i nakon 6 mjeseci**

GUP	Početno N (%)	Nakon 6 mjeseci N (%)
<9 mmol/L	19 (27,9%)	21 (61,8%)
9,01- 12 mmol/L	24 (35,3%)	7 (20,6%)
12,01- 15 mmol/L	12 (17,6%)	3 (8,8%)
>15,01 mmol/L	13 (19,1%)	3 (8,8%)

Na početku studije četiri bolesnika imala su HbA1c ispod 7 % dok je njih 65 imalo iznad toga (N=69). U postotcima, to iznosi 5,8 % bolesnika je imalo reguliranu šećernu bolest tipa 2 (po ovome kriteriju), a 94,2 % nereguliranu. Pri drugom susretu 19 pacijenata (37,3 %) je imalo HbA1c ispod 7 %, a njih 32 (62,7 %) imalo je razine iznad 7%.



**Tablica 5. Razine HbA1c ispitanika na početku studije i nakon 6 mjeseci**

HbA1c	Početno N (%)	Nakon 6 mjeseci N (%)
<7 %	4 (5,8%)	19 (37,3%)
≥7 %	65 (94,2%)	32 (62,7%)

Kako bi se razine HbA1c detaljnije prikazale, napravljena je raspodjela u tri skupine: 1) <8%, 2) 8,01-10% i 3) >10,01, a raspodjela je prikazana u tablici 6.

**Tablica 6. Udio ispitanika s niskim, srednjim i visokim vrijednostima HbA1c**

HbA1c	Početno N (%)	Nakon 6 mjeseci N (%)
< 8 %	15 (21,7%)	32 (62,7%)
8,01-10 %	33 (47,8%)	14 (27,5%)
> 10,01 %	21 (30,4%)	5 (9,8%)

Parnim ili zavisnim T-testom ispitivalo se postoji li statistički značajna razlika između srednjih vrijednosti GUP na početku i nakon šest mjeseci. Pronađeno je da zaista postoji statistički značajna razlika pri čemu je  $p=0,002$ . Istim je testom utvrđena i statistički značajna razlika između razina HbA1c na prvom mjerenju i nakon šest mjeseci.

**Tablica 7. Promjena vrijednosti GUP i HbA1c tijekom 6 mjeseci**

Varijabla	S.v. ± SD početna	S.v. ± SD Nakon 6 mj.	P*
<b>GUP</b>	12,0 ± 3,8	9,3 ± 3,5	0,002
<b>HbA1c</b>	9,4 ± 1,5	7,7 ± 1,5	<0,00

\*P vrijednost je određena parnim t-testom

S.v. ± SD- srednja vrijednost ± standardna devijacija

#### 4.2.2. Rezultati sekundarnih ciljeva studije

Kao sekundarni ciljevi studije ispitivani su: tjelesna masa bolesnika, ITM, opseg struka, razine triglicerida, LDL i HDL-kolesterol te ukupnog kolesterola. Parnim T-testom ispitivalo se postoji li između mjerenja na početku studije i 6 mjeseci nakon statistički značajne razlike. Rezultati su sumirani u tablici 8.

**Tablica 8. Promjena vrijednosti sekundarnih ciljeva studije tijekom 6 mjeseci**

Varijabla	S.v. $\pm$ SD	S.v. $\pm$ SD	p*
	Početno	Nakon 6 mjeseci	
<b>Tjelesna masa (kg) (n=56)</b>	93,5 $\pm$ 21,9	92,5 $\pm$ 22,9	0,117
<b>Indeks tjelesne mase (kg/m<sup>2</sup>) (n=41)</b>	33,1 $\pm$ 6,7	32,6 $\pm$ 7,0	0,154
<b>Opseg struka (cm) (n=30)</b>	110,3 $\pm$ 15,9	109,1 $\pm$ 15,7	0,169
<b>Trigliceridi (mmol/L) (n=36)</b>	1,9 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 0,6	0,002
<b>LDL-kolesterol (mmol/L) (n=34)</b>	3,0 $\pm$ 1,1	2,8 $\pm$ 1,0	0,094
<b>HDL-kolesterol (mmol/L) (n=36)</b>	1,2 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,4	0,155
<b>Ukupni kolesterol (mmol/L) (n=37)</b>	5,0 $\pm$ 1,2	4,8 $\pm$ 1,3	0,072

\*P je određena parnim T-testom

S.v.  $\pm$  SD- srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija

Parnim T-testom nije dokazana statistički značajna razlika niti između ijedna dva para, izuzev triglicerida.

### 4.3. Utjecaj sociodemografskih i kliničkih čimbenika na smanjenje razine HbA1c

Ova studija je ispitala postoji li veza između uspješnosti bolesnika prikazana kao smanjenje razine HbA1c i spola, dobi, broja lijekova, broja dijagnoza i duljine trajanja bolesti.

U svrhu praćenja postoji li veza između uspješnosti pacijenta i spola, izmjerena je razlika između razina HbA1c na 1. i 2. mjerenju za svakog pacijenta. Promjena HbA1c iznosila je od -1,1 % (odnosno povećanje početnih vrijednosti za 1,1 %) do 7,6 % odnosno srednja vrijednost je iznosila  $1,7 \pm 1,8$  % (N= 51). Rezultati su sumirani u tablici 9.

**Tablica 9. Smanjenje razine HbA1c ovisno o spolu**

	Spol	N	S.v. $\pm$ SD	P*
<b>Smanjenje razine HbA1c</b>	M	26	$2,2 \pm 2,0$	0,031
	Ž	25	$1,1 \pm 1,3$	

\*P vrijednost dobivena nezavisnim T-testom

S.v.  $\pm$  SD- srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija

Nezavisnim T-testom dokazana je statistički značajna razlika u uspješnosti muškaraca i žena pri čemu su muškarci imali veće smanjenje vrijednosti HbA1c ( $p= 0,031$ ).

Kako bi se ispitalo postoji li veza između uspješnosti i dobi bolesnika, broja lijekova, broja dijagnoza i duljine trajanja bolesti, pacijenti su svrstani u dvije skupine, oni koji su povećali razine HbA1c u odnosu na početnu vrijednost ili je početna vrijednost bila smanjena za najviše 2 % i oni kojima je izmjerena razina nakon 6 mjeseci bila smanjena za više od 2 %. Rezultati su prikazani u tablici 10.

**Tablica 10. Poveznica uspješnosti bolesnika i dobi, broja dijagnoza, broja lijekova i duljine trajanja bolesti**

Parametar	$\Delta\text{HbA1c}^*$	N	S.v. $\pm$ SD	P*
<b>Dob (godine)</b>	-1,1% - 2 %	35	64,1 $\pm$ 10,9	0,390
	$\geq 2$ %	15	61,4 $\pm$ 7,7	
<b>Broj dijagnoza (N)</b>	-1,1% - 2 %	35	5,5 $\pm$ 2,8	0,486
	$\geq 2$ %	15	6,1 $\pm$ 2,9	
<b>Broj lijekova (N)</b>	-1,1% - 2 %	35	5,1 $\pm$ 2,4	0,111
	$\geq 2$ %	15	6,3 $\pm$ 2,6	
<b>Duljina trajanja bolesti (godine)</b>	-1,1% - 2 %	33	12,8 $\pm$ 9,2	0,650
	$\geq 2$ %	12	11,5 $\pm$ 5,6	

\*P vrijednost dobivena nezavisnim T-testom

\*  $\Delta\text{HbA1c}$  -1,1-2 % označava interval u kojem je došlo do povišenja HbA1c za 1,1 % pa do maksimalnog smanjenja HbA1c do 2 %;  $\geq 2$  % znači da je došlo do smanjenja HbA1c za više ili jednako od 2 %

S.v.  $\pm$  SD- srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija

Ni između jednog parametra nezavisnim T-testom nije dokazana statistički značajna razlika, p je svugdje iznosio više od 0,05.

## 5. Rasprava

### 5.1. Sociodemografski, biokemijski i klinički podaci

Promatrajući uzorak bolesnika čija je prosječna starosna dob  $63,3 \pm 9,8$  godina može se zaključiti kako se podatci podudaraju s onima Svjetske zdravstvene organizacije ([www.who.int](http://www.who.int)) i koji potvrđuju da se incidencija ŠBT2 povećava sa starošću.

Prema podacima CroDiab-a prosječni ITM bolesnika sa ŠBT2 iznosio je  $29,28 \pm 4,97$  kg/m<sup>2</sup> što je na gornjoj granici “prekomjerne tjelesne mase” i teži ka pretilosti ([www.idb.hr](http://www.idb.hr)). Kako je debljina dodatni rizični čimbenik za pojavu ŠBT2, a prosječni ITM našeg uzorka iznosio je  $32,4 \pm 7,0$  kg/m<sup>2</sup> što spada u klasu pretilosti I može se zaključiti kako uzorak vjerno prikazuje stanje opće populacije.

Nacionalni registar osoba sa šećernom bolesti CroDiab ukazuje na prosječnu vrijednost GUP od  $9,86 \pm 3,39$  mmol/L, dok je kod našeg uzorka riječ o još većem broju -  $11,8 \pm 4,4$  mmol/L što prikazuje kako je prisutna neregulirana šećerna bolest. Još bolji pokazatelj (ne)reguliranosti šećerne bolesti je vrijednost HbA1c koja je prema registru iznosila  $7,39 \pm 1,28$  %, a prosječna vrijednost našeg uzorka bila je  $9,4 \pm 1,6$  % čime dokazujemo kako je stanje našeg uzorka u skladu sa stanjem opće populacije kada govorimo o nereguliranosti bolesti. ([www.idb.hr](http://www.idb.hr))

Od ostalih biokemijskih parametara, razine kolesterola prate jednaki trend. I prema podacima CroDiab-a (uk. kolesterol je iznosio  $5,17 \pm 1,19$  mmol/L) i prema podacima o našem uzorku (uk. kolesterol je iznosio  $5,1 \pm 1,3$  mmol/L) riječ je vrijednostima iznad normalnih koji onda bolesnike sa ŠBT2 stavlja u dodatni rizik od moždanog udara ili bolesti srca. (Solano i Goldber, 2006). HDL-kolesterol bio je zadovoljavajućih razina i kod našeg uzorka, ali i kod populacije čiji su podatci prikupljeni u institucijama tercijarne zdravstvene zaštite. LDL-kolesterol ( $2,68 \pm 0,90$  mmol/L) te trigliceridi ( $1,69 \pm 0,66$  mmol/L) bili su bolje regulirani prema podacima CroDiab-a dok je kod naših bolesnika bilo na gornjoj granici (LDL:  $3,0 \pm 1,1$  mmol/L) odnosno povišeno (trigliceridi:  $2,2 \pm 2,5$  mmol/L) ([www.idb.hr](http://www.idb.hr)).

## 5.2. Učinak intervencije na razine HbA1c i GUP

Ranije studije pokazale su pozitivan učinak edukacije na snižavanje razina HbA1c i GUP. Ova studija uspjela je potvrditi prethodne rezultate - došlo je do statistički značajnih rezultata odnosno do statistički značajnog sniženja razine HbA1c i koncentracije GUP.

Pretpostavlja se da su ovi pozitivni učinci rezultat sveobuhvatne edukacije. Studija Wanga pokazala je kako su glavni izvori informacija o pravilnoj prehrani, prije temeljite edukacije, bili medicinski radnici, ali odmah iza njih bolesnici koji također boluju od ŠBT2, prijatelji i obitelj, radio i televizija, novine, knjige i nutricionistički letci. Takva edukacija pokazala se opsežnom, ali nepravilnom. Uz to, često je dolazilo do pogrešne percepcije hrane što je često odmagalo u kontroli ŠBT2. Kada su pacijenti pohađali edukaciju koju je održavala educirana i kompetentna osoba uvelike je došlo do boljeg implementiranja i povećanog znanja o pravilnoj prehrani što, kada se uzme u obzir da je pravilna prehrana jedan od ključnih detalja u kontroli ŠBT2, rezultira sniženim vrijednostima HbA1c i boljom kontrolom glikemije. Ranije studije također su pokazale kako su pacijenti koji su prošli edukaciju imali bolje znanje od pacijenata koji nisu prisustvovali edukaciji, što je dodatan dokaz efikasnosti edukacije u Dnevnoj bolnici. Uz to, lakše su naučeno prakticirali u svakodnevnom životu (Wang i sur., 2013). Coppola i suradnici u svojem pregledu navode još brojne koristi ukoliko se edukacija provodi, no ono što je zasigurno najvažnije je da su pacijenti koji su prošli edukaciju imali bolju kvalitetu života koja je često narušena s ovom bolešću kao i lakše suočavanje s mogućim problemima. To su neki od glavnih razloga zašto je edukacija učinkovita i nužna kod ovih bolesnika (Coppola i sur., 2016).

Nastavljajući se na kvalitetu života, studija provedena u Kini pokazala je kako je u interventnoj skupini bolesnika koja je bila educirana o sveobuhvatnom samoupravljanju došlo do značajnog poboljšanja kvalitete života kao i smanjenog morbiditeta anksioznosti i depresije (Zhou i sur., 2011). A upravo je depresija duplo češća kod bolesnika sa ŠBT2 nego u općoj populaciji. Pokazano je kako postoji veza između psiholoških i bioloških mehanizama ovih bolesti. Stres prisutan u najranijim danima životima, loš socioekonomski status i loše životne navike kod ljudi s genetskom predispozicijom mogu dovesti do narušavanja hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda osi, uzurpiranja cirkadijalnog ritma i djelovati kao toksini koji onda pokreću urođeni upalni odgovor. Paralelno može doći do inzulinske rezistencije i ŠBT2, depresije, demencije i kardiovaskularnih bolesti. Kada dođe do povećanih razina proupalnih

citokina u ŠBT2 koji onda uzrokuju povećano stvaranje kinurenina i smanjene koncentracije serotonina dolazi do depresivnih epizoda i depresije (Moulton i sur., 2015).

Uspješna kontrola ŠBT2 pokazala se važnom u sprječavanju pojava mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Opservacijska, prospektivna studija pokazala je kako smanjenje razina HbA1c za 1 % rezultira smanjivanjem smrtnosti povezane sa ŠB za 21 %, s infarktom miokarda za 14 % i s mikrovaskularnim komplikacijama za 37 % (Stratton i sur., 2000). Kada znamo da je u Hrvatskoj šećerna bolest postala 5. uzrok smrti s 3,66 % u ukupnoj smrtnosti i 1889 umrlih što znači da svaki dan umre 5 ljudi od posljedica šećerne bolesti onda ovi rezultati dobivaju još više na značajnosti. Ukupni troškovi šećerne bolesti čine gotovo 20 % proračuna HZZO-a tj. 4,6 milijardi kuna, od čega čak 88,1 % otpada na troškove liječenja komplikacija. Kako kardiovaskularne komplikacije čine najveći udio komplikacija, a koje se mogu spriječiti snižavanjem vrijednosti HbA1c, kolesterola, tjelesne mase i krvnog tlaka, onda nam je jasno koliku vrijednost ima pravilna edukacija pacijenata, kao i individualni pristup svakom pacijentu. Ono što svakako zabrinjava jest činjenica da samo 5 % oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 bude zbrinuto u dnevnoj bolnici, a vidljivo je koji učinak ima na bolesnike (Šarić, 2018).

Međutim, u svemu treba biti umjeren. Prema randomiziranoj ACCORD studiji pokazano je kako niti intenzivna terapija koja je za cilj imala razine HbA1c spustiti ispod 6 % nije dobra opcija jer je pokazano da je kroz period od 3 godine i 6 mjeseci uzrokovala povećanu stopu smrtnosti. Rađena je usporedba između intenzivne terapije (cilj HbA1c <6 %) i standarde terapije (cilj HbA1c od 7 do 7.9 %) te je osim povećane smrtnosti pokazano da nije značajnije došlo do smanjenja kardiovaskularnih događaja. Kao objašnjenje nameće se da su pacijenti na intenzivnoj terapiji imali više epizoda hipoglikemije, dobivali su na tjelesnoj masi kao i zadržavali tekućinu. (ACCORD, 2008)

Edukacija bolesnika nije samo korisna za samoga bolesnika već i za smanjenje troškova u zdravstvu. Članak Urbanskog i suradnika nudi pregled članaka koji su proučavali troškovnu učinkovitost ovakvih intervencija. U članku dolazi do razdvajanja nutritivne terapije i samoupravljanja ŠB, iako je riječ o vrlo sličnim stvarima koje se u mnogočemu poklapaju. Iako studije koje su pregledane uglavnom nisu nudile potpunu ekonomsku analizu većina edukacija o samoupravljanju ŠB pokazala se troškovno učinkovitom, posebice kod bolesnika koji imaju izrazito lošu kontrolu glikemije. Dva su članka ispitivala i troškovnu učinkovitost kada

farmaceut pruža edukaciju i upravlja lijekovima te se pokazalo da je došlo do smanjenja direktnih medicinskih troškova kao i povećane produktivnosti. Ovo je definitivno potvrda kako farmaceuti imaju svoje mjesto u zbrinjavanju pacijenata sa ŠBT2. Iako je ovaj članak razdvojio nutritivnu terapiju od samoupravljanja ŠB, naši su pacijenti prolazili i kroz jedno i kroz drugo. Što se tiče troškovne učinkovitosti nutritivne terapije dokazi o tome nisu toliko jaki i nema toliko studija, no učinak na metaboličku kontrolu, kontrolu glikemije, HbA1c i kardiovaskularnog rizika je nepobitan. (Urbanski i sur., 2008)

Dalje u prilog edukacije bolesnika od strane farmaceuta govori i studija Hendrie i suradnika. Studija je istraživala troškovnu učinkovitost smanjivanja epizoda glikemija kod bolesnika sa ŠBT2. Trošak implementiranja iznosio je 394 australskih dolara po pacijentu za vremenski period od 6 mjeseci koliko je intervencija trajala. Došlo je značajnog smanjenja epizoda hiperglikemije ili hipoglikemije u interventnoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu, sa smanjenjem od 1.86 dana glikemijskih epizoda mjesečno. Razlika je iznosila 43 dolara po danu izbjegnutih glikemijskih simptoma, a pokazano je kako su pacijenti spremni platiti i skoro dvaput veći iznos od toga kako bi izbjegnuli hipoglikemiju. Time dolazimo do zaključka kako je smanjenje glikemijskih epizoda došlo po razumnoj cijeni. (Hendrie i sur., 2014)



### 5.3. Učinak edukacije na sekundarne ciljeve studije

Sekundarni ciljevi studije bili su učinak na tjelesnu masu, ITM, obujam struka, razine triglicerida, LDL i HDL-kolesterol te ukupnog kolesterola.

Tjelesna masa, indeks tjelesne mase i opseg struka važni su parametri iz razloga što su brojne studije, poput Dixonove i O'Brienove studije, dokazale da dolazi do povećanja osjetljivosti na inzulin i poboljšanja kapaciteta beta-stanica ukoliko dođe do smanjivanja vrijednosti ovih parametara. Čak je smanjenjem tjelesne mase dokazana i smanjena incidencija novodijagnosticiranih slučajeva ŠB pa tako vrlo jasno vidimo zašto nam je ovo jedna od važnijih stavki u istraživanju. (Dixon i sur., 2003)

Studija Graya i suradnika iz 2015. godine dokazala je kako smanjenje tjelesne mase, a time i ITM-a povoljno utječe i na prevenciju komplikacija povezanih sa šećernom bolesti. Pokazano je da žene čak i s ITM-om iznad 25 imaju veći rizik od komplikacija, dok je kod muškaraca veći rizik vidljiv tek iznad ITM-a 27.5. Ukoliko je riječ o pretiloj osobi (ITM >30) rizik se povećava za 168 % računajući sve komplikacije skupa, bez obzira na spol. Nažalost, kod ovih parametara nije došlo do statistički značajnog smanjenja u našem istraživanju, no primijećen je silazni trend (Tjelesna masa: 93,5 vs 92,5 kg; ITM: 33,1 vs 32,6 kg/m<sup>2</sup>; Opseg struka: 110,3 vs 109,1 cm). On je najvjerojatnije posljedica usvajanja zdravih životnih navika koje su naučene prilikom edukacije jer su i prethodne studije pokazale učinkovitije smanjenje tjelesne mase i ITM-a kod bolesnika koji su prošli edukaciju u odnosu na one koji nisu. (Gray i sur., 2015)

Obujam struka kao mjera visceralne pretilosti jedan je od najvažnijih parametara govoreći o ŠBT2. Jedna od teorija (*Portal teorija*) o kojoj pišu Item i Konrad. jest da dolazi do povećanog otpuštanja slobodnih masnih kiselina i proupalnih citokina koji onda djeluju direktno na jetru i dovode do inzulinske rezistencije jetre i steatoze jetre (Item i Konrad, 2012). S druge strane, studija iz 2015. pokazala je kako su visoke razine visceralnih masnoća u odnosu na visoke razine supkutanih masnoća rizik za razvijanje karotidnu aterosklerozu dok ovi ostali imaju zaštitnu ulogu (Bouchi i sur., 2015).

Razine lipida u krvi bile su značajne iz razloga što je ŠBT2 povezana s velikim rizikom od kardiovaskularne bolesti. Pri tome, lipidi doprinose povećanju rizika, a kako su oni jedan od parametara na koje više-manje možemo prilično utjecati i modificirati važno je bilo promotriti

što se dogodilo s njihovim koncentracijama u periodu od 6 mjeseci. LDL-kolesterol se smatra da je u najboljoj korelaciji s povećanjem rizika od koronarno-srčanih bolesti, iza čega slijedi HDL-kolesterol. Naša studija je zabilježila silazni trend koncentracija lipida u krvi odnosno povišenje HDL-kolesterola, no nije uspjela pokazati statistički značajne razlike između vrijednosti na početku studije i 6 mjeseci nakon, izuzev triglicerida ( $p=0,002$ ).

Do statistički značajanog snižavanja triglicerida moguće je došlo ukoliko se pacijent pridržavao dijeta siromašne ugljikohidratima. Tay i suradnici dokazali su kako dijeta siromašna ugljikohidratima ima veći učinak na snižavanje triglicerida i povišenje HDL-a nego dijeta bogata ugljikohidratima, iako su gubitak tjelesne mase, snižavanje razina HbA1c i GUP skoro bili jednaki. No, ono što je ostalo neobjašnjeno jest činjenica da inače dijeta bogate mastima (što znači da su bogate ugljikohidratima) uzrokuju povišenje LDL-a što kod nas nije bio slučaj, ali niti kod njih. Kao moguće objašnjenje nameće se da su jednostavno konzumirali manje zasićenih masnih kiselina i na taj način spriječili povišenje LDL-a. Također, u dijeti siromašnoj ugljikohidratima povećan je unos mononezasićenih i polinezasićenih kiselina koje imaju povoljan učinak na glikemiju i razinu lipoproteina u krvi. (Tay i sur., 2014)

Ovakav tip dijeta pokazao se uspješnim i kod učinkovitijeg snižavanja HbA1c prema jednoj drugoj studiji. Grupa koja je konzumirala oko 57.8 grama ugljikohidrata dnevno u odnosu na grupu koja je konzumirala 165 g bila je uspješnija u snižavanju HbA1c u vremensku periodu od 3 mjeseca. Također u skupini na dijeti siromašnoj ugljikohidratima, a bogatoj mastima došlo je do smanjenja broja lijekova, ali usprkos svemu nisu primijećene epizode hipoglikemije. (Saslow i sur., 2014)

Kako je već rečeno, smatra se da je LDL kolesterol u najvećoj korelaciji s kardiovaskularnim bolestima, no opservacijska longitudinalna studija iz 2014., provedena u Italiji pokazala je kako postoji direktna veza između dugoročnog mortaliteta i razina triglicerida kod starijih bolesnika koji boluju od ŠBT2. U studiju je bilo uključeno 1917 bolesnika kojima su pri prvom posjetu dijabeteloškoj klinici u Ferrari prikupljeni sociodemografski, klinički i biokemijski parametri i koji su se potom pratili 10 godina. Studija je pokazala da postoji nezavisna veza između dugoročnog mortaliteta i razina triglicerida, čak i kad su ostali rizični kardiovaskularni čimbenici poput ITM, HbA1c, LDL-a i lijekova regulirani. No nije poznato je li farmakološko liječenje povišenih razina triglicerida dovelo do snižavanja rizika pa se tako preporučuje

striktnije držanje nefarmakoloških mjera (dijete i tjelesne aktivnosti) kao i snižavanje krvnog tlaka i LDL-a. (Miselli i sur., 2014)

## 5.4. Ostali parametri

Od ostalih parametara utvrđivali smo postoji li veza između uspješnosti bolesnika i spola, dobi, broja lijekova, broja dijagnoza i duljini trajanja bolesti.

Sustavni pregled iz 2014. godine govori kako žene koje boluju od šećerne bolesti tipa 2 rjeđe uspiju postići ciljni HbA1c i ukupno gledajući imaju veću stopu mortaliteta. Rezultati ove studije podudaraju se s ovim zaključkom jer su muškarci statistički bili uspješniji od žena. Iako se pravi razlog još uvijek ne zna, pretpostavlja se da uzrok leži u različitoj fiziologiji, odgovoru na terapiju i psihološkim faktorima. Istraživanja su pokazala da čak 70 % žena koje boluju od ŠBT2, u odnosu na 40 % muškaraca, ima abdominalnu pretilost što nam daje za pravo zaključiti kako je kod žena povezanost abdominalne pretilosti i ŠBT2 puno izraženija i jača. Što se tiče terapije, metformin je pokazao da ima veće učinke na miokardijalne masne kiseline i metabolizam glukoze kod muškaraca nego žena te su oni ujedno prijavili manje nuspojava nego one što je jedan od mogućih razloga smanjene adherencije žena. Tiazolidindioni su također pokazali kako imaju više nuspojava kod žena nego muškaraca - hipoglikemija i prijelomi. Muškarci na glargin inzulinu ili protaminu su bili uspješniji u postizanju ciljnog HbA1c dok su žene više prijavile hipoglikemiju koja je kod njih bila češća i izraženija. (Arnetz i sur., 2014)

Dokazano je da se adherencija pacijenta, jedna od najvažnijih stavki u svakome liječenju, propisanoj terapiji smanjuje što je ona kompleksnija i sastavljena od više lijekova (Ren Toh i sur., 2014) stoga je ovim radom bilo predviđeno utvrditi jesu li bolesnici s manjim ili većim brojem lijekova u terapiji bili uspješniji. Ova studija nije pokazala veću uspješnost kod pacijenata s manjim prosječnim brojem lijekova već su čak oni koji su imali više lijekova u terapiji bili uspješniji. No mi ovim istraživanjem nismo ni mjerili direktno adherenciju već samo utječe li broj lijekova na terapiju tako da ne možemo sa sigurnošću tvrditi je li pacijent bio adherentan ili ne. Ono što je poznato jest da je adherencija kod ovih bolesnika vrlo niska, čak i poražavajuća- studija Donnana i suradnika pokazala je kako svega 34 % pacijenata kojima je propisan metformin i 31 % njih kojima je propisan lijek iz skupine sulfonilureja (dakle samo jedan lijek) adherentno terapiji (Donnan i sur., 2002). Kao mogući razlozi su, prema istraživanju Odegarda i Graya, navedeni učestalo doziranje (više od dvaput dnevno), strah od hipoglikemije, povišenja tjelesne mase, edema, nemogućnost čitanja upute o lijeku, ali i nepovjerenje u zdravstveni sustav da im zaista može pomoći, prekratko vrijeme tijekom posjeta liječniku,

osjećaj srama i da ih se dovoljno ne cijeni. Kao najvažniji razlog od svih najčešće se navodi trošak lijekova (Odegard i Gray, 2008).

Neke studije dokazale su veću uspješnost kod starijih pacijenata no mi ovim istraživanjem to nismo uspjeli dokazati. Prosječna dob pacijenata koji su povećali HbA1c ili ga snizili za 2 % iznosila je  $64,1 \pm 10,9$  godina dok su nešto uspješniji pacijenti u prosjeku bili stari  $61,4 \pm 7,7$  godina. Mogući razlog je da mlađi pacijenti, pogotovo ukoliko je bolest tek na početku, bolje usvajaju i primjenjuju naučeno. Ono što je svakako zabrinjavajuće jest činjenica da su mlađi bolesnici kojima je bolest dijagnosticirana između 15. i 30. godine u odnosu na one kojima je između 40. i 50., prema studiji iz 2016., u većoj opasnosti od albuminurije i neuropatije, kao i morbiditeta i mortaliteta. Ovo još jednom dokazuje koliko je važno što ranije dijagnosticirati bolest i liječiti ju na vrijeme (Al- Saeed i sur., 2016).

U ispitivanom uzorku, broj dijagnoza nije se pokazao kao čimbenik koji je utjecao na uspješnost pacijenta u sniženju razina HbA1c i GUP. Doduše, vidljiv je trend koji ukazuje da su bolesnici s prosječnim brojem dijagnoza  $6,1 \pm 2,9$  bili uspješniji od onih čiji je prosječni broj dijagnoza bio  $5,5 \pm 2,8$ , iako nije nađena između skupina statistički značajna razlika. Ono što je svakako vidljivo jest da je ovdje riječ o bolesnicima s multimorbiditetom - više od dvije kronične bolesti su prisutne i upravo takvi bolesnici zahtijevaju holistički pristup liječenju kako Moffat i Mercer navode u svome članku (Moffat i Mercer, 2015). Takvi bolesnici i njihovo liječenje zahtijevaju velika sredstva, a kako je riječ o više bolesti tako je očekivano da će i više lijekova morati uzimati što pak vodi do kompleksnijih terapija i doziranja. Teljeur navodi kako je briga o ŠBT2 bolja kada je bolesnik bolje upoznat i educiran o svojim bolestima nego kada nije. To nam pak poručuje kako je sveobuhvatna edukacija jednako potrebna kao i edukacija o ŠBT2 (Teljeur i sur., 2013).

Zadnji parametar koji smo pratili je bila duljina trajanja bolesti. Pokazali su se uspješnijima oni pacijenti koji nešto kraće ( $11,5 \pm 5,6$  vs  $12,8 \pm 9,2$  godina) boluju od ŠBT2, no ne statistički značajno uspješniji. Naši se rezultati podudaraju s rezultatima studije Franch-Nadala i suradnika koja je dokazala da što je dulje trajanje bolesti kontrola glikemije lošija. Oni kao razlog ovih rezultata navode postepeni gubitak funkcije beta-stanice gušterače. To je vjerojatno točno, no smatram također da tijekom godina bolesnici gube motivaciju te se tijekom vremena mogu razviti problemi s terapijom koji su uzrok lošije kontrole bolesti (Franch-Nadal i sur., 2015).

## 5.5. Ograničenja studije

Postoji nekoliko ograničenja koja se trebaju uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata ove studije.

1. U istraživanje je bio uključen mali broj ispitanika te se rezultati ovog istraživanja ne mogu ekstrapolirati na opću populaciju. Također, prilično veliki broj ispitanika se nije odazvao na predviđenu kontrolu, te su nam njihove vrijednosti praćenih parametara ostale nepoznate i nisu bile uključene u ovu analizu.
2. Zbog prikupljanja podataka iz stvarnog kliničkog okružja, velik broj podataka je nedostajao. Naime, pacijentima nisu uvijek bili određeni svi parametri ili jednostavno nisu bili konzistentno bilježeni.
3. Trajanje studije od šest mjeseci omogućilo je dovoljno vremena da se prati prvotni učinak edukacije i promjene životnih navika u pacijenata sa ŠBT2, ali bio bi potreban dulji vremenski period kako bismo s većom sigurnošću mogli zaključiti o učinkovitosti mjera provedenih u Dnevnoj bolnici.
4. Svi su ispitanici bili izloženi istoj intervenciji, tj. U ovome istraživanju nije bilo kontrolne skupine pa ne možemo zaključiti o tome koliko su drugi čimbenici doprinijeli izmjerenom učinku.

## 6. Zaključci

Cilj ovoga istraživanja bio je ustanoviti uspješnost bolesnika sa ŠBT2 nakon Dnevne bolnice.

Na temelju ovoga istraživanja, dobivenih rezultata i rasprave mogu se zaključiti sljedeće stvari:

- Incidencija ŠBT2 je u korelaciji sa starošću, povišenom tjelesnom masom i opsegom struka.
- Edukacija bolesnika provedena u sklopu Dnevne bolnice za bolesnike koji boluju od ŠBT2 pokazala se učinkovitom u sniženju HbA1c i GUP te stoga smatramo da predstavlja važnu kariku u liječenju ove bolesti.
- Primijećen je i povoljan učinak na vrijednosti lipida u krvi; trend smanjenja vrijednosti LDL-kolesterola, ukupnog kolesterola i triglicerida te povećanje vrijednosti HDL-kolesterola (od kojih su samo trigliceridi imali statistički značajno smanjenje).
- Učinak na tjelesnu masu, opseg struka i ITM bio je od malog značaja.
- Dobiveni su rezultati pokazali da su muškarci bili uspješniji od žena u kontroli ŠBT2, tj. značajno više smanjili vrijednosti HbA1c.
- U ovome istraživanju, broj lijekova u terapiji, duljina trajanja bolesti, dob i broj dijagnoza nisu imali utjecaj na uspješnost pacijenta.

## 7. Literatura

Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneaux L, D'Souza M, Limacher-Gisler F, Luo C, Wu T, Twigg SM, Yue DK, Wong J. An Inverse Relationship Between Age of Type 2 Diabetes Onset and Complication Risk and Mortality: The Impact of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2016, 39, 823-829

American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. *Diabetes Care*, 2008, 31, 61-78

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2014, 37, 1

Arnetz L, Ekberg NR, and Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 7, 409–420.

Bouchi R, Takeuchi T, Akihisa M, Ohara N, Nakano Y, Nishitani R, and Ogawa Y. High visceral fat with low subcutaneous fat accumulation as a determinant of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14, 136.

Coppola A, Sasso L, Bagnasco A, Giustina A, Gazzaruso C. The role of patient education in the prevention and management of type 2 diabetes: an overview. *Endocrine*, 2016, 53, 18-27

D'Adamo E and Caprio S. Type 2 Diabetes in Youth: Epidemiology and Pathophysiology. *Diabetes Care*, 2011, 34, 161-165

Dixon JB, Dixon AF and O'Brien PE. Improvements in insulin sensitivity and beta-cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. Homeostatic model assessment. *Diabet Med*, 2003, 20, 127-134

Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med*, 2002, 19, 279-284.



Francetić I i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 70- 771

Franch-Nadal J, Roura-Olmeda P, Benito-Badorrey B, Rodriguez-Poncelas A, Coll-de-Tuero G, Mata-Cases M. Metabolic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus patients according to diabetes duration. *Family Practice*, 32, 2015, 27–34.

Gray N, Picone G, Sloan F, and Yashkin A. The Relationship between BMI and Onset of Diabetes Mellitus and its Complications. *South Med J*, 2015, 108, 29–36.

Hendrie D, Miller TR, Woodman RJ et al. *J Prim Prev*, 2014, 35, 439.

Hupfeld CJ, Courtney CH and Olefsky JM. TYPE 2 DIABETES MELLITUS: Etiology, Pathogenesis, and Natural History. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Jameson JL, De Groot LJ, urednici, Philadelphia, Saunders, 2016, str.765-784

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2017, <http://www.diabetesatlas.org/>, pristupljeno 24.03.2017.

Item F, and Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation. *Obes Rev*, 2012, 13, 30-39.

Miselli M.-A., Nora ED, Passaro A, Tomasi F, and Zuliani G. Plasma triglycerides predict ten-years all-cause mortality in outpatients with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal observational study. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13, 135.

Moffat K, and Mercer SW. Challenges of managing people with multimorbidity in today's healthcare systems. *BMC Fam Pract*, 2015, 16, 129.

Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3, 461–471

Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću - CroDiab izvještaj za 2014. godinu, 2015., [http://www.idb.hr/CroDiab\\_2014.pdf](http://www.idb.hr/CroDiab_2014.pdf), pristupljeno 10.10.2017.

Odegard PS, Gray SL. Barriers to medication adherence in poorly controlled diabetes mellitus. *Diabetes Educ*, 2008, 34, 692-697.

Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, Bičanić N, ..., Krnarić Ž. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn*, 2016, 138, 1-21

Ren Toh M, Teo V, Heng Kwan Y, Raaj S, Doreen Tan S-Y, Zhen Yin Tan J. Association between number of doses per day, number of medications and patient's non-compliance, and frequency of readmissions in a multi-ethnic Asian population. *Prev Med Rep*, 2014, 1, 43-47.

Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, ... Hecht FM. A Randomized Pilot Trial of a Moderate Carbohydrate Diet Compared to a Very Low Carbohydrate Diet in Overweight or Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes. *PLoS ONE*, 2014, 9, e91027.

Solano MP and Goldberg RB. Lipid Management in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*, 2006, 24, 27-32

Stratton IM, Adler AI, Neil H AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321, 405.

Šarić T. Novi podaci o troškovima liječenja šećerne bolesti u Hrvatskoj. *Pharmabiz*, 2017, 20-25

Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, Yancy WS, Brinkworth GD. A Very Low-Carbohydrate, Low-Saturated Fat Diet for Type 2 Diabetes Management: A Randomized Trial. *Diabetes Care*, 2014, 37, 2909-2918.

Teljeur C, Smith SM, Paul G, Kelly A & O'Dowd T. Multimorbidity in a cohort of patients with type 2 diabetes. *Eur J Gen Pract*, 2013, 19, 17-22.

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358, 2545–2559

Urbanski P, Wolf A, and Herman WH. Cost-Effectiveness of Diabetes Education. *J Am Diet Assoc*. 2008, 108, 6-11.

Vrhovac i sur. *Interma Medicina*. Zagreb, Naklada Ljevak, 2008, str. 1244-1263

Wang H, Song Z, Ba Y, Zhu L, and Wen Y. Nutritional and eating education improves knowledge and practice of patients with type 2 diabetes concerning dietary intake and blood glucose control in an outlying city of China. *Public Health Nutrition*, 2013, 17, 2351-2358

World Health Organization. Global Report on Diabetes. 2016,  
<http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>, pristupljeno 23.08.2017.

Zhou Q, Li X, Zou F, Wu L, Chen H, Liu Z. Effect of systematic self-management education on quality of life, anxiety and depression of patients with Type 2 diabetes in communities. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011, 36, 133-137

## 8. Sažetak/Summary

Šećerna bolest tipa 2 najčešći je oblik šećerne bolesti i jedan od najvećih problema današnjega javnoga zdravstva zbog visoke prevalencije i velikih troškova liječenja. Karakterizirana je inzulinskom rezistencijom, a tijekom vremena dolazi i do relativnog nedostatka inzulina što rezultira hiperglikemijom.

Cilj studije bio je ispitati uspješnost bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 šest mjeseci nakon boravka u dnevnoj bolnici Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Uspješnim bolesnikom smatrani su svi bolesnici koji su postigli HbA1c <7% i GUP <7 mmol/L.

Opservacijska, prospektivna studija pratila je 69 bolesnika koji su udovoljili kriterijima uključivanja- neregulirana šećerna bolest i pojavljivanje na zakazanom pregledu nakon 6 mjeseci. Bolesnici su prisustvovali petodnevnom program Dijabetološke dnevne bolnice u kojoj su prolazili sveobuhvatnu edukaciju o životu sa šećernom bolesti.

Na uzorku od 69 ispitanika prosječne starosne dobi  $63,3 \pm 9,8$  godina godina izmjerena je, na početku studije, prosječna vrijednost GUP  $11,8 \pm 4,4$  mmol/L i HbA1c koji je iznosio  $9,4 \pm 1,6$  %. Sekundarni ciljevi koji su bili praćeni su tjelesna masa, ITM, opseg struka, trigliceridi, LDL, HDL i ukupni kolesterol koji su redom iznosili  $91,1 \pm 21,5$  kg;  $32,4 \pm 7,0$  kg/m<sup>2</sup>;  $107,3 \pm 15,0$  cm;  $2,2 \pm 2,5$  mmol/L;  $3,0 \pm 1,1$  mmol/L;  $1,2 \pm 0,3$  mmol/L i  $5,1 \pm 1,3$  mmol/L. U prosjeku je otkriveno  $5,6 \pm 2,6$  dijagnoza i korišteno  $5,7 \pm 2,6$  lijekova.

Studija je pokazala statistički značajne rezultate u sniženju razina HbA1c ( $p < 0,00$ ) i GUP ( $p = 0,002$ ), kao i triglicerida ( $p = 0,002$ ), dok su ostali parametri pokazali silazni trend bez statistički značajne razlike. Od sociodemografskih i kliničkih obilježja, jedino je spol imao statistički značajan utjecaj na sniženje HbA1c. Muškarci su, naime, bili uspješniji.

Ovakav tip edukacije pokazao se uspješnim u sniženju razina GUP i HbA1c što bi dugoročno moglo smanjiti komplikacije ove bolesti, poboljšati kvalitetu života te smanjiti troškove liječenja.

Type 2 diabetes is the most common form of diabetes and one of the biggest problems of today's healthcare due to high prevalence and high costs. It is characterized by insulin resistance, and relative deficiency of insulin occurs over time which then results in hyperglycaemia.

The aim of this study was to examine the success of patients suffering type 2 diabetes six months after spending time in the daily hospital of Endocrinology, diabetes and metabolism disease Ward, University Hospital Dubrava. A successful patient was considered to reach HbA1c <7 % and plasma glucose <7 mmol/L.

The observational, prospective study followed 69 patients who met including criterias- they had unregulated diabetes type 2 and they showed up on a scheduled meeting six month after. In the hospital they attended a five-day systemic education about life with diabetes type 2.

The study included 69 examinees with median age  $63,3 \pm 9,8$  years whose plasma glucose was  $11,8 \pm 4,4$  mmol/L and HbA1c  $9,4 \pm 1,6$  % in average. Secondary outcomes which were measured were body weight, BMI, waist circumference, triglycerides, LDL, HDL and total cholesterol whose levels were by order  $91,1 \pm 21,5$  kg;  $32,4 \pm 7,0$  kg/m<sup>2</sup>;  $107,3 \pm 15,0$  cm;  $2,2 \pm 2,5$  mmol/L;  $3,0 \pm 1,1$  mmol/L;  $1,2 \pm 0,3$  mmol/L i  $5,1 \pm 1,3$  mmol/L. In average, patients had  $5,6 \pm 2,6$  diagnoses and used  $5,7 \pm 2,6$  medicines.

The study showed statistically significant results in lowering levels of plasma glucose ( $p = 0,002$ ), HbA1c ( $p < 0,00$ ), and triglycerides ( $p = 0,002$ ) while the other parameters showed a descending trend, but no statistically significant results. From the sociodemographic and clinical factors, only gender had a statistically significant influence on lowering levels of HbA1c. Men were more successful than women.

This type of education seems to have success in lowering plasma glucose and HbA1c levels which could result in decreased incidence of complications, improved quality of life and reduced treatment costs.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### USPJEŠNOST BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2 U SNIŽENJU RAZINA GLUKOZE U PLAZMI I GLIKIRANOG HEMOGLOBINA ŠEST MJESECI NAKON DNEVNE BOLNICE

Iva Vlák

#### SAŽETAK

Šećerna bolest tipa 2 najčešći je oblik šećerne bolesti i jedan od najvećih problema današnjega javnoga zdravstva zbog visoke prevalencije i velikih troškova liječenja. Karakterizirana je inzulinskom rezistencijom, a tijekom vremena dolazi i do relativnog nedostatka inzulina što rezultira hiperglikemijom. Cilj studije bio je ispitati uspješnost bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 šest mjeseci nakon boravka u dnevnoj bolnici Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Uspješnim bolesnikom smatrani su svi bolesnici koji su postigli HbA1c <7% i GUP <7 mmol/L. Opservacijska, prospektivna studija pratila je 69 bolesnika koji su udovoljili kriterijima uključivanja- neregulirana šećerna bolest i pojavljivanje na zakazanom pregledu nakon 6 mjeseci. Bolesnici su prisustvovali petodnevnom programu Dijabetološke dnevne bolnice u kojoj su prolazili sveobuhvatnu edukaciju o životu sa šećernom bolesti. Na uzorku od 69 ispitanika prosječne starosne dobi  $63,3 \pm 9,8$  godina godina izmjerena je, na početku studije, prosječna vrijednost GUP  $11,8 \pm 4,4$  mmol/L i HbA1c koji je iznosio  $9,4 \pm 1,6$  %. Sekundarni ciljevi koji su bili praćeni su tjelesna masa, ITM, opseg struka, trigliceridi, LDL, HDL i ukupni kolesterol koji su redom iznosili  $91,1 \pm 21,5$  kg;  $32,4 \pm 7,0$  kg/m<sup>2</sup>;  $107,3 \pm 15,0$  cm;  $2,2 \pm 2,5$  mmol/L;  $3,0 \pm 1,1$  mmol/L;  $1,2 \pm 0,3$  mmol/L i  $5,1 \pm 1,3$  mmol/L. U prosjeku je otkriveno  $5,6 \pm 2,6$  dijagnoza i korišteno  $5,7 \pm 2,6$  lijekova. Studija je pokazala statistički značajne rezultate u sniženju razina HbA1c ( $p < 0,00$ ) i GUP ( $p = 0,002$ ), kao i triglicerida ( $p = 0,002$ ), dok su ostali parametri pokazali silazni trend bez statistički značajne razlike. Od sociodemografskih i kliničkih obilježja, jedino je spol imao statistički značajan utjecaj na sniženje HbA1c. Muškarci su, naime, bili uspješniji. Ovakav tip edukacije pokazao se uspješnim u sniženju razina GUP i HbA1c što bi dugoročno moglo smanjiti komplikacije ove bolesti, poboljšati kvalitetu života te smanjiti troškove liječenja.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 46 stranica, 2 grafička prikaza, 10 tablica i 35 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Šećerna bolest tipa 2; edukacija; HbA1c; glukoza u plazmi; dnevna bolnica

Mentor: **Dr. sc. Maja Ortner- Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner- Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Miranda Sertić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: travanj 2018.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### THE SUCCESS OF PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2 IN LOWERING LEVELS OF PLASMA GLUCOSE AND GLYCATED HEMOGLOBIN SIX MONTHS AFTER DAILY HOSPITAL

Iva Vlák

#### SUMMARY

Type 2 diabetes is the most common form of diabetes and one of the biggest problems of today's healthcare due to high prevalence and high costs. It is characterized by insulin resistance, and relative deficiency of insulin occurs over time which then results in hyperglycaemia. The aim of this study was to examine the success of patients suffering type 2 diabetes six months after spending time in the daily hospital of Endocrinology, diabetes and metabolism disease Ward, University Hospital Dubrava. A successful patient was considered to reach HbA1c <7 % and plasma glucose <7 mmol/L. The observational, prospective study followed 69 patients who met including criterias- they had unregulated diabetes type 2 and they showed up on a scheduled meeting six month after. In the hospital they attended a five-day systemic education about life with diabetes type 2. The study included 69 examinees with median age  $63,3 \pm 9,8$  years whose plasma glucose was  $11,8 \pm 4,4$  mmol/L and HbA1c  $9,4 \pm 1,6$  % in average. Secondary outcomes which were measured were body weight, BMI, waist circumference, triglycerides, LDL, HDL and total cholesterol whose levels were by order  $91,1 \pm 21,5$  kg;  $32,4 \pm 7,0$  kg/m<sup>2</sup>;  $107,3 \pm 15,0$  cm;  $2,2 \pm 2,5$  mmol/L;  $3,0 \pm 1,1$  mmol/L;  $1,2 \pm 0,3$  mmol/L i  $5,1 \pm 1,3$  mmol/L. In average, patients had  $5,6 \pm 2,6$  diagnoses and used  $5,7 \pm 2,6$  medicines. The study showed statistically significant results in lowering levels of plasma glucose ( $p = 0,002$ ), HbA1c ( $p < 0,00$ ), and triglycerides ( $p = 0,002$ ) while the other parameters showed a descending trend, but no statistically significant results. From the sociodemographic and clinical factors, only gender had a statistically significant influence on lowering levels of HbA1c. Men were more successful than women. This type of education seems to have success in lowering plasma glucose and HbA1c levels which could result in decreased incidence of complications, improved quality of life and reduced treatment costs.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 46 pages, 2 figures, 10 tables and 35 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Diabetes type 2; education; HbA1c; plasma glucose; daily hospital

Mentor: **Maja Ortner- Hadžiabdić, Ph.D.** *Senior Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Ortner- Hadžiabdić, Ph.D.** *Senior Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Miranda Sertić, Ph.D.** *Senior Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: April 2018.